(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2002年10月17日 (17.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/081448 A1

(51) 国際特許分類⁷: **C07D 211/46**, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K 31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P 7/02, 9/00, 43/00, 9/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03355

(22) 国際出願日: 2002年4月3日 (03.04.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-107615 2001年4月5日 (05.04.2001) JP

(71) 出願人 *(米国を除く全ての指定国について)*: 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 *(米国についてのみ)*: 藤本 光一 (FUJIMOTO,Koichi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号三共株式会社内 Tokyo (JP). 田中 直樹 (TANAKA,Naoki) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号三共株式会社内 Tokyo (JP). 島田 郁子 (SHIMADA,Ikuko) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号三共株式会社内 Tokyo (JP). 浅井 史敏 (ASAI,Fumitoshi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外(OHNO,Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 *(国内)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 *(広域)*: ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

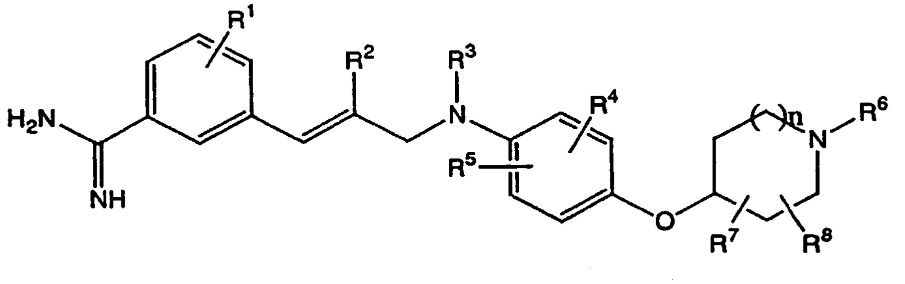
添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

---

(54) Title: BENZAMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンズアミジン誘導体



(1)

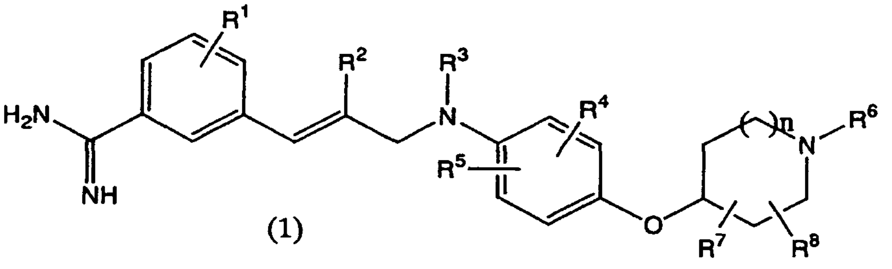
(57) Abstract: A benzamidine derivative having the general formula: (1) wherein R^1 represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group or a hydroxyl group, R^2 represents a hydrogen atom or a halogen atom, R^3 represents a hydrogen atom, an alkyl group optionally substituted, an aralkyl group, an alkylcarbonyl group optionally substituted, an alkylsulfonyl group optionally substituted, or the like, R^4 and R^5 each represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl or carbamoyl group optionally substituted, or the like, R^6 represents a heteroring or the like, R^7 and R^8 each represent a hydrogen atom, an alkyl group, or the like, and n represents 0, 1 or 2; or a salt thereof being pharmacologically acceptable. The benzamidine derivative and the salt have excellent inhibition action for activated blood coagulation factor X, and are useful as a medicine for therapy or prevention of a disease of blood coagulation.

[続葉有]

WO 02/081448 A1

(57) 要約:

一般式



(1)

［式中、R^1は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又は水酸基を示し、R^2は、水素原子又はハロゲン原子を示し、R^3は、水素原子、置換可アルキル基、アラルキル基、置換可アルキルカルボニル基又は置換可アルキルスルホニル基等を示し、R^4及びR^5は、水素原子、ハロゲン原子、置換可アルキル基又はカルバモイル基等を示し、R^6は、ヘテロ環等を示し、R^7及びR^8は、水素原子、アルキル基等を示し、nは、０、１又は２を示す。］を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩は、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有し、血液凝固性疾患の治療薬又は予防薬として有用である。

明　細　書

ベンズアミジン誘導体

［技術分野］

本発明は、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有するベンズアミジン誘導体若しくはその薬理上許容される塩又はそのプロドラッグ、それらを含有する血液凝固性疾患の予防又は治療のための組成物、血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬を製造するためのそれらの使用、それらの薬理的な有効量を温血動物に投与する血液凝固性疾患の予防方法又は治療方法、或いはそれらの製法に関する。

［背景技術］

近年、人口の高齢化により、加齢に伴う循環器疾患の増加が目立っている。その中でも、脳梗塞、心筋梗塞、末梢循環障害などの血栓性疾患は、直接死因に結び付くばかりでなく、患者の予後の悪さ、生活に対する制限など個人的、社会的負担を多く強いることになる。これら血栓症に対する治療法として、抗凝固療法は今後ますます重要性が増すと考えられる。

血液の凝固は、何らかの刺激に起因して活性化される酵素反応の多段階増幅過程を経て、最終的に活性化されたトロンビンが、可溶性血漿蛋白であるフィブリノーゲンを限定分解し、フィブリンを生成することにより生じる。フィブリンは不溶性蛋白で凝塊を形成する。この過程は血液凝固カスケードとして知られ、内因系および外因系の２つの経路が有り、それぞれの経路は、血液凝固第Ｘ因子を活性化して合流する。以上のように、生成した活性化血液凝固第Ｘ因子は、血液凝固カスケードの重要な位置を占める酵素で、最終的には、２価カルシウムイオン、リン脂質及び活性化血液凝固第Ｖ因子等と複合体をつくり、プロトロンビンをトロンビンに効率良く転換し、血液凝固反応を促進させる［例えば、プリンシプルズ・オブ・バイオケミストリー：マーマリアン・バイオケミストリー，第７版（１９８３年）[E. L. Smith, A. White et al 'Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry 7th edition' McGraw-Hill, Inc. (1983)]

等]。

現在、抗凝固薬としてはワルファリンや抗トロンビン剤が知られ、使用されている。しかし、ワルファリンは経口の抗血栓薬として汎用されてはいるが、ビタミンK拮抗物質であり、食事や、併用薬剤との相互作用がしばしば見られるなど抗凝固能のコントロールが難しいことが知られている［例えば、クリニカル・ファーマコカイネティックス，第３０巻，第４１６頁（１９９６年）[Clin. Pharmacokinet., 30, 416 (1996)] 等]。また、現在の抗トロンビン剤は、薬効に伴う副作用の出血傾向が観察されることから、新たな抗凝固薬の開発が望まれている。活性化血液凝固第Ｘ因子はトロンビンの生成に直接関与し、その阻害剤は抗凝固作用を示すことが知られており、新規の抗凝固剤として可能性が示唆されている［例えば、ドラッグズ，第４９巻，第８５６頁（１９９５年）[Drugs, 49, 856 (1995)]等]。

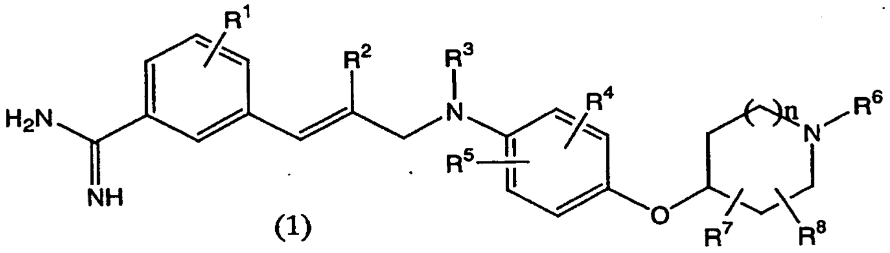
ところで、競合拮抗型の活性化血液凝固第Ｘ因子阻害剤として、特開平 5-208946 号 (EP 540051)、WO 96/16940 (EP 798295)又は WO 00/47553 には、芳香族アミジン誘導体又はアミジノナフチル誘導体が記載されている。また、WO 98/31661 (EP 976722)には、例えば、Ｎ－［４－［１－アセトイミドイル－４－ピペリジルオキシ］フェニル］－Ｎ－［２－（３－アミジノフェノキシ）エチル］スルファモイル酢酸　２トリフルオロ酢酸塩等のベンズアミジン誘導体が記載されている。

［発明の開示］

本発明者等は、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有する化合物の開発を目指し、種々のベンズアミジン誘導体の薬理活性について、長年に亘り、鋭意研究を行った結果、特異な構造を有するベンズアミジン誘導体が、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有し、トリプシン阻害作用を示さないため、それに起因する副作用が無く、血液凝固性疾患の予防薬又は治療薬（特に治療薬）として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有するベンズアミジン誘導体若しくはその薬理上許容される塩又はそのプロドラッグ、それらの製法、それらの合成に有用な中間体、それらを含有する血液凝固性疾患の予防又は治療のための組成物、血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬を製造するためのそれらの使用、それらの薬理的な有効量を温血動物に投与する血液凝固性疾患の予防方法又は治療方法を提供する。

本発明の化合物は、一般式（１）



(1)

で表される化合物、その薬理上許容し得る塩及びそのプロドラッグである。

上記式中、

R^1は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１乃至６個のアルキル基又は水酸基を示し、

R^2は、水素原子又はハロゲン原子を示し、

R^3は、水素原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数１乃至６個の水酸基置換アルキル基、炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数２乃至７個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数３乃至８個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、

R^4及びR^5は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数１乃至６個のハロゲン置換アルキル基、炭素数１乃至６個のアルコキシ基、カルボキシル基、炭素数２乃至７個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数２乃至７個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数３乃至１３個のジアルキ

ルカルバモイル基を示し、

R^6は、水素原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数３乃至８個の環状アルキル基、炭素数７乃至１６個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数２乃至７個の脂肪族アシル基、炭素数７乃至１１個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基、炭素数６乃至１０個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数３乃至７個の１－イミノアルキル基、炭素数２乃至７個のＮ－アルキルホルムイミドイル基又は炭素数７乃至１１個のイミノアリールメチル基を示し、

R^7及びR^8は、水素原子又は炭素数１乃至６個のアルキル基を示し、

あるいは、R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、炭素数２乃至５個のアルキレン基を示し、

ｎは、０、１又は２を示す。

R^1、R^2、R^4及びR^5の「ハロゲン原子」としては、例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、弗素原子等が挙げられ、R^1については、好適には、臭素原子、塩素原子又は弗素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、R^2については、好適には、臭素原子、弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、R^4及びR^5については、弗素原子、塩素原子又は臭素原子であり、更に好適には、弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には、塩素原子である。

R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7及びR^8の「炭素数１乃至６個のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、２－メチルブチル、ネオペンチル、１－エチルプロピル、ヘキシル、４－メチルペンチル、３－メチルペンチル、２－メチルペンチル、１－メチルペンチル、３，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、１，１－ジメチルブチル、１，２－ジメチルブチル、１，３－ジメチルブチル、２，３－ジメチルブチル、２－エチルブチル基等が挙げられ、R^1については、好適には、メチル基であり、

R^3については、好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、特に好適には、イソプロピル基であり、R^4及びR^5については、好適には、メチル基であり、R^6については、好適には、メチル、エチル、イソプロピル又はブチル基、特に好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、R^7については、好適には、メチル基であり、R^8については、好適には、メチル基である。

R^3の「炭素数１乃至６個の水酸基置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至３個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数１乃至６個の水酸基置換アルキル基」としては、２－ヒドロキシエチル基である。

R^3の「炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、１乃至３個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、好適な「炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

R^3の「炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分（アルコキシ部分のアルキル部分も含む）は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至４個のものであり、好適な「炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基であり、更に好適には、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、特に好適には、エトキシカルボニルメチル基である。

R^3の「炭素数２乃至７個のカルボキシアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至４個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、

好適な「炭素数２乃至７個のカルボキシアルキルスルホニル基」としては、カルボキシメタンスルホニル基である。

R^3の「炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至４個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基」としては、エタンスルホニル基である。

R^3の「炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」のアルキル部分（アルコキシ部分のアルキル部分も含む）は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至４個のものであり、さらに好適には、１乃至２個のものであり、好適な「炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」としては、エトキシカルボニルメタンスルホニル基である。

R^3の「炭素数３乃至８個のカルボキシアルキルカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至４個のものであり、さらに好適には、炭素数１のものであり、好適な「炭素数３乃至８個のカルボキシアルキルカルボニル基」としては、カルボキシアセチル基である。

R^4及びR^5の「炭素数１乃至６個のハロゲン置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数１乃至６個のハロゲン置換アルキル基」としては、トリフルオロメチル基である。

R^4及びR^5の「炭素数１乃至６個のアルコキシ基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル

部分は、炭素数１乃至４個のものであり、さらに好適には、炭素数１個のものであり、好適な「炭素数１乃至６個のアルコキシ基」としては、メトキシ基である。

R^4及びR^5の「炭素数２乃至７個のアルコキシカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数２乃至７個のアルコキシカルボニル基」としては、エトキシカルボニル基である。

R^4及びR^5の「炭素数２乃至７個のモノアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数２乃至７個のモノアルキルカルバモイル基」としては、N－メチルカルバモイル基である。

R^4及びR^5の「炭素数３乃至１３個のジアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数３乃至１３個のジアルキルカルバモイル基」としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル基である。

R^6の「炭素数３乃至８個の環状アルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が挙げられ、好適には、シクロペンチル基である。

R^6の「炭素数７乃至１６個のアラルキル基」としては、例えば、ベンジル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、フェネチル基等が挙げられ、好適には、ベンジル又はフェネチル基である。

R^6の「ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、

アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、ヘテロ環部分は、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を１乃至３個含む５乃至７員複素環基であり、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、好適には、窒素原子を少なくとも１個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい５乃至７員複素環基を示し、例えば、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基（例えば、４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル、２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル、４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル、５，６－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジン－３－イル）を挙げられ、また、上記「５乃至７員複素環基」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基等が挙げられ、好適には、ピリジル基であり、好適な「ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基」としては、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル又は４－ピリジルメチル基又は２－（２－ピリジル）エチル、２－（３－ピリジル）エチル又は２－（４－ピリジル）エチル基である。

R^6の「炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

R^6の「炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基である。

R^6の「炭素数２乃至７個の脂肪族アシル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル基等が挙げられ、好適には、アセチル基である。

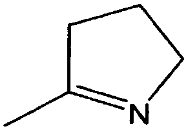
R^6の「炭素数７乃至１１個の芳香族アシル基」としては、例えば、ベンゾイル、１－ナフチルカルボニル、２－ナフチルカルボニル基等が挙げられ、好適には、ベンゾイル基である。

R^6の「炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基」としては、メタンスルホニル基である。

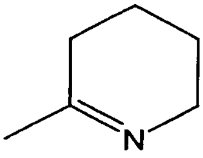
R^6の「炭素数６乃至１０個のアリール基」としては、例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、フェナンスリル基等が挙げられ、好適には、フェニル基である。

R^6の「ヘテロ環」としては、前述の「ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、下記式のもの、すなわち、

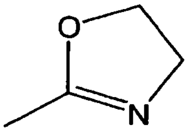
４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル（Ａ）、２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル（Ｂ）、４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル（Ｃ）、５，６－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジン－３－イル（Ｄ）又は４－ピリジル基である。



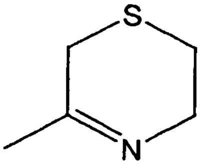
(A)



(B)



(C)



(D)

R^6の「炭素数３乃至７個の１－イミノアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数３個のものであり、好適な「炭素数３乃至７個の１－イミノアルキル基」としては、１－イミノプロピル基である。

R^6の「炭素数２乃至７個のＮ－アルキルホルムイミドイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数２乃至７個のＮ－アルキルホルムイミドイル基」としては、Ｎ－エチルホルムイミドイル基である。

R^6の「炭素数７乃至１１個のイミノアリールメチル基」としては、例えば、イミノフェニルメチル、イミノナフチルメチル基等が挙げられ、好適には、イミノフェニルメチル基である。

R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、形成される「炭素数２乃至５個のアルキレン基」としては、例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基等であり、好適には、エチレン又はトリメチレン基である。

nは、好適には、１である。

本発明の化合物のうち、好適な化合物としては、以下のものを挙げることができる。

（１）　R^1が、水素原子又は水酸基である化合物、

（２）　R^2が、水素原子である化合物、

（３）　R^3が、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数２乃至７個のカルボキシアルキルスルホニル基である化合物、

（４）　R^3が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である化合物、

（５）　R^4及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数１乃至６個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基である化合物、

（６）　R^4及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である化合物、

（７）　R^6が、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数３乃至８個の環状アルキル基、炭素数７乃至１６個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数６乃至１０個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数３乃至７個の１－イミノアルキル基、炭素数７乃至１１個のイミノアリールメチル基又は炭素数２乃至７個のＮ－アルキルホルムイミドイル基である化合物、

（８）　R^6が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、２－

（２－ピリジル）エチル、２－（３－ピリジル）エチル又は２－（４－ピリジル）エチル基、フェニル基、４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル、２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル、４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル、５，６－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジン－３－イル又は４－ピリジル基、ホルムイミドイル基、１－イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又はＮ－エチルホルムイミドイル基である化合物、

（９）　R^7及びR^8が、水素原子又は炭素数１乃至６個のアルキル基である化合物、

（１０）　R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、炭素数２乃至５個のアルキレン基である化合物、

（１１）　R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基である化合物、

（１２）　ｎが、１である化合物、を挙げることができ、これらの組み合わせ、例えば、（１）、（２）、（３）、（５）、（７）、（９）及び（１２）の組み合わせ、（１）、（２）、（４）、（６）、（８）、（９）及び（１２）の組み合わせ等も、また、好適である。

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物（１）は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、ｔ－オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ'－ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジル－フェネチルアミン塩、ピペ

ラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸、りんご酸、フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

又、本発明の化合物（１）は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。

更に、本発明の化合物（１）は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

「そのプロドラッグ」とは、本発明の化合物（１）は、水酸基、アミノ基、アミジノ基又はカルボキシル基を有する場合があり、その場合に、それらの基が生体内で化学的又は生物化学的に切断される基で保護されたものをいい、プロドラッグを形成する基としては、水酸基、アミノ基又はアミジノ基の場合には、化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」、及び、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」を示し、

斯かる「反応における保護基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、３－メチルノナノイル、８－メチルノナノイル、３－エチルオクタノイル、３，７－ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、１－メチルペンタデカノイル、１４－メチルペンタデカノイル、１３，１３－ジメチル

テトラデカノイル、ヘプタデカノイル、１５－メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、１－メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、α－ナフトイル、β－ナフトイルのようなアリールカルボニル基、２－ブロモベンゾイル、４－クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、２，４，６－トリメチルベンゾイル、４－トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、４－アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、２－カルボキシベンゾイル、３－カルボキシベンゾイル、４－カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、４－ニトロベンゾイル、２－ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、２－（メトキシカルボニル）ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、４－フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；テトラヒドロピラン－２－イル、３－ブロモテトラヒドロピラン－２－イル、４－メトキシテトラヒドロピラン－４－イル、テトラヒドロチオピラン－２－イル、４－メトキシテトラヒドロチオピラン－４－イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロチオフラン－２－イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ－ｔ－ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような１乃至２個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、１，１－ジメチル－１－メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、ｔ－ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、２－メトキシエトキ

シメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチルのようなハロゲノ低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；１－エトキシエチル、１－（イソプロポキシ）エチルのような低級アルコキシ化エチル基、２，２，２－トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、α－ナフチルメチル、β－ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、９－アンスリルメチルのような１乃至３個のアリール基で置換された低級アルキル基、４－メチルベンジル、２，４，６－トリメチルベンジル、３，４，５－トリメチルベンジル、４－メトキシベンジル、４－メトキシフェニルジフェニルメチル、２－ニトロベンジル、４－ニトロベンジル、４－クロロベンジル、４－ブロモベンジル、４－シアノベンジル、メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された１乃至３個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔ－ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、２－トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；フェノキシカルボニル、４－メトキシフェノキシカルボニル、３，４－ジメトキシフェノキシカルボニル、２－ニトロフェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、４－フルオロフェノキシカルボニルのような、１乃至２個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アリールオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、２－ニトロベンジルオキシカルボニル、４－ニトロベンジルオキシカルボニルのような、１乃至２個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、

一方、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、例えば、エチルカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ジメチルアミノア

セチルキシメチル、１－アセトキシエチルのようなアシルオキシアルキル基；１－（メトキシカルボニルオキシ）エチル、１－（エトキシカルボニルオキシ）エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、１－（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、１－（ｔ－ブトキシカルボニルオキシ）エチル、１－（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、１－（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチルのような１－（アルコキシカルボニルオキシ）アルキル基；フタリジル基；４－メチル－オキソジオキソレニルメチル、４－フェニル－オキソジオキソレニルメチル、オキソジオキソレニルメチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」；上記「脂肪族アシル基」；上記「芳香族アシル基」；「コハク酸のハーフエステル塩残基」；「燐酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残基」；カルバモイル基；１乃至２個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基；及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「カルボニルオキシアルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、好適には、アセチル基であり、

アミノ基又はアミジノ基の場合には、特に限定はなく用いることができるが、好適には、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ラウロイル、パルミトイル、ステアロイルのようなアルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の脂肪族アシル基；ベンゾイル、α－ナフトイル、β－ナフトイルのようなアリールカルボニル基、２－ブロモベンゾイル、４－クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、２，４，６－トリメチルベンゾイル、４－トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、４－アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、４－ニトロベンゾイル、２－ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、２－（メトキシカルボニル）ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル

基、４－フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の芳香族アシル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔ－ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、２－トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのようなアルケニルオキシカルボニル基又はフェノキシカルボニル、４－メトキシフェノキシカルボニル、３，４－ジメトキシフェノキシカルボニル、２－ニトロフェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、４－フルオロフェノキシカルボニルのような、１乃至２個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基を挙げることができ、好適には、エトキシカルボニル基、１－（プロピオニルオキシ）エトキシカルボニル基、４－メトキシフェノキシカルボニル基又は４－フルオロフェノキシカルボニル基であり、

カルボキシル基の場合には、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」及び、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」を示し、

斯かる「反応における保護基」としては、好適には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、tert－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、２－メチルブチル、ネオペンチル、１－エチルプロピル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシル、４－メチルペンチル、３－メチルペンチル、２－メチルペンチル、１－メチルペンチル、３，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、１，１－ジメチルブチル、１，２－ジメチルブチル、１，３－ジメチルブチル、２，３－ジメチルブチル、２－エチルブチルのような「低級アルキル基」；エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、１－メチル－２－プロペニル、１－メチル－１－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、２－メチル－２－プロペニル、２－エチル－２－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、１－メチル－２－ブテニル、１－メチル－１－ブテニル、３－メチル－２－ブテニル、１－エチル－２－ブテニル、３－ブテニル、１－メチル－３－ブテニル、２－メチル－３－ブテニル、１－エチル－３－ブテニル、１－ペンテニル、

２－ペンテニル、１－メチル－２－ペンテニル、２－メチル－２－ペンテニル、３－ペンテニル、１－メチル－３－ペンテニル、２－メチル－３－ペンテニル、４－ペンテニル、１－メチル－４－ペンテニル、２－メチル－４－ペンテニル、１－ヘキセニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、４－ヘキセニル、５－ヘキセニルのような「アルケニル基」；エチニル、２－プロピニル、１－メチル－２－プロピニル、２－メチル－２－プロピニル、２－エチル－２－プロピニル、２－ブチニル、１－メチル－２－ブチニル、２－メチル－２－ブチニル、１－エチル－２－ブチニル、３－ブチニル、１－メチル－３－ブチニル、２－メチル－３－ブチニル、１－エチル－３－ブチニル、２－ペンチニル、１－メチル－２－ペンチニル、２－メチル－２－ペンチニル、３－ペンチニル、１－メチル－３－ペンチニル、２－メチル－３－ペンチニル、４－ペンチニル、１－メチル－４－ペンチニル、２－メチル－４－ペンチニル、２－ヘキシニル、３－ヘキシニル、４－ヘキシニル、５－ヘキシニルのような「アルキニル基」；トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－ブロモエチル、２－クロロエチル、２－フルオロエチル、２－ヨードエチル、３－クロロプロピル、４－フルオロブチル、６－ヨードヘキシル、２，２－ジブロモエチルのような「ハロゲノ低級アルキル基」；２－ヒドロキシエチル、２，３－ジヒドロキシプロピル、３－ヒドロキシプロピル、３，４－ジヒドロキシブチル、４－ヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「脂肪族アシル」－「低級アルキル基」；ベンジル、フェネチル、３－フェニルプロピル、α－ナフチルメチル、β－ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、６－フェニルヘキシル、α－ナフチルジフェニルメチル、９－アンスリルメチルのような１乃至３個のアリール基で置換された「低級アルキル基」、４－メチルベンジル、２，４，６－トリメチルベンジル、３，４，５－トリメチルベンジル、４－メトキシベンジル、４－メトキシフェニルジフェニルメチル、２－ニトロベンジル、４－ニトロベンジル、４－クロロベンジル、４－ブロモベンジル、４－シアノベンジル、４－シアノベンジルジフェニルメチル、ビス（２－ニトロフェニル）メチル、ピペロニル、４－メトキシカルボニルベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、アルコキシカルボ

ニル基でアリール環が置換された１乃至３個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tert－ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジtert－ブチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジフェニルシリル、イソプロピルジフェニルシリル、ブチルジフェニルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような「シリル基」を挙げることができ、

「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」は、人体内で加水分解等されて、フリーの酸又はその塩を生成するエステルをいい、

このような「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、具体的には、メトキシメチル、１－エトキシエチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－（イソプロポキシ）エチル、２－メトキシエチル、２－エトキシエチル、１，１－ジメチル－１－メトキシメチル、エトキシメチル、ｎ－プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ｎ－ブトキシメチル、tert－ブトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルキル基、２－メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール」オキシ「低級アルキル基」、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチルのようなハロゲン化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」：メトキシカルボニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」；シアノメチル、２－シアノエチルのようなシアノ「低級アルキル基」；メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「低級アルキル」チオメチル基；フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「アリール」チオメチル基；２－メタンスルホニルエチル、２－トリフルオロメタンスルホニルエチルのようなハロゲンで置換されてもよい「低級アルキル」スルホニル「低級アルキル基」；２－ベンゼンスルホニルエチル、２－トルエンスルホニルエチルのような「アリール」スルホニル「低級アルキル基」；ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、１－ホルミルオキシエチル、１－アセトキシエチル、１－プロピオニルオキシエチル、１－ブチリルオキシエチル、１－ピバロイルオキシエチル、１－

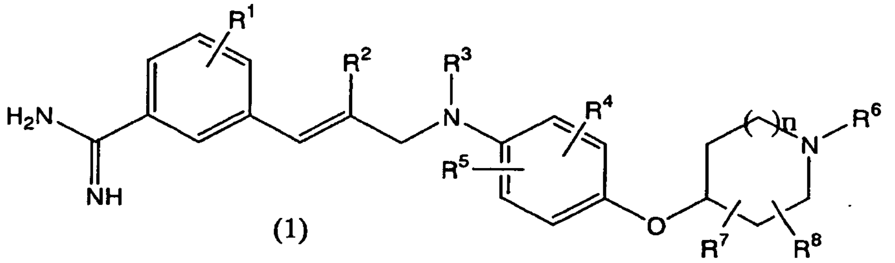
バレリルオキシエチル、１－イソバレリルオキシエチル、１－ヘキサノイルオキシエチル、２－ホルミルオキシエチル、２－アセトキシエチル、２－プロピオニルオキシエチル、２－ブチリルオキシエチル、２－ピバロイルオキシエチル、２－バレリルオキシエチル、２－イソバレリルオキシエチル、２－ヘキサノイルオキシエチル、１－ホルミルオキシプロピル、１－アセトキシプロピル、１－プロピオニルオキシプロピル、１－ブチリルオキシプロピル、１－ピバロイルオキシプロピル、１－バレリルオキシプロピル、１－イソバレリルオキシプロピル、１－ヘキサノイルオキシプロピル、１－アセトキシブチル、１－プロピオニルオキシブチル、１－ブチリルオキシブチル、１－ピバロイルオキシブチル、１－アセトキシペンチル、１－プロピオニルオキシペンチル、１－ブチリルオキシペンチル、１－ピバロイルオキシペンチル、１－ピバロイルオキシヘキシルのような「脂肪族アシル」オキシ「低級アルキル基」、シクロペンタノイルオキシメチル、シクロヘキサノイルオキシメチル、１－シクロペンタノイルオキシエチル、１－シクロヘキサノイルオキシエチル、１－シクロペンタノイルオキシプロピル、１－シクロヘキサノイルオキシプロピル、１－シクロペンタノイルオキシブチル、１－シクロヘキサノイルオキシブチルのような「シクロアルキル」カルボニルオキシ「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような「芳香族アシル」オキシ「低級アルキル基」等のアシルオキシ「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ（シクロヘキシル）メチル、１－（メトキシカルボニルオキシ）エチル、１－（エトキシカルボニルオキシ）エチル、１－プロポキシカルボニルオキシエチル、１－（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、１－ブトキシカルボニルオキシエチル、１－イソブトキシカルボニルオキシエチル、１－（tert－ブトキシカルボニルオキシ）エチル、１－ペンチルオキシカルボニルオキシエチル、１－ヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、１－シクロペンチルオキシカルボニルオキシエチル、１－シクロペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、１－シクロヘキシルオキシカルボニルオキシプロピル、１

－シクロペンチルオキシカルボニルオキシブチル、１－シクロヘキシルオキシカルボニルオキシブチル、１－（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、１－（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、２－メトキシカルボニルオキシエチル、２－エトキシカルボニルオキシエチル、２－プロポキシカルボニルオキシエチル、２－イソプロポキシカルボニルオキシエチル、２－ブトキシカルボニルオキシエチル、２－イソブトキシカルボニルオキシエチル、２－ペンチルオキシカルボニルオキシエチル、２－ヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、１－メトキシカルボニルオキシプロピル、１－エトキシカルボニルオキシプロピル、１－プロポキシカルボニルオキシプロピル、１－イソプロポキシカルボニルオキシプロピル、１－ブトキシカルボニルオキシプロピル、１－イソブトキシカルボニルオキシプロピル、１－ペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、１－ヘキシルオキシカルボニルオキシプロピル、１－メトキシカルボニルオキシブチル、１－エトキシカルボニルオキシブチル、１－プロポキシカルボニルオキシブチル、１－イソプロポキシカルボニルオキシブチル、１－ブトキシカルボニルオキシブチル、１－イソブトキシカルボニルオキシブチル、１－メトキシカルボニルオキシペンチル、１－エトキシカルボニルオキシペンチル、１－メトキシカルボニルオキシヘキシル、１－エトキシカルボニルオキシヘキシルのような（アルコキシカルボニルオキシ）アルキル基；（５－フェニル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル、［５－（４－メチルフェニル）－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル］メチル、［５－（４－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル］メチル、［５－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル］メチル、［５－（４－クロロフェニル）－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル］メチル、（２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル、（５－エチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル、（５－プロピル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル、（５－イソプロピル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル、（５－ブチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」：フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」：

フェニル、インダニルのような「アリール基」：上記「アルキル基」：カルボキシメチルのような「カルボキシアルキル基」：及び、フェニルアラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」を挙げることができ、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、好適には、エチル基である。

表１に、本発明の化合物を具体的に例示する。表１で使用される省略記号において、Etはエチル基を示し、-MSは、$-CH_2SO_2$基を示し、Phは、フェニル基を示し、Pyrは、ピリジル基を示し、Pyrmは、ピリミジニル基を示し、cPnは、シクロペンチル基を示し、$-(CH_2)_3-(5)$は、R^6とR^7が一緒になってトリメチレン基を形成し、かつ、それらを含む環が５員環となることを示し、C_3H_4NOは、４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル基を示し、C_4H_6Nは４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル基を示し、C_3H_4NSは、４，５－ジヒドロチアゾール－２－イル基を示し、C_5H_8Nは２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル基を示し、$C_6H_{10}N$は３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル基を示し、C_4H_6NSは５，６－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジン－３－イル基を示し、C_5F_4Nは、２，３，５，６－テトラフルオロピリジン－４－イル基を示し、$H(CH_3CH_2N)C$は、Ｎ－エチルホルムイミドイル基を示し、$-(CH_2)_2-$は、２位R^7と６位R^8が一緒になってエチレン基を形成することを示し、$C_8H_{14}N$は、３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－アゾニン－９－イル基を示す。

【表１】



No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	1
2	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	1
3	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
4	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
5	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	1
6	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
7	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1
8	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
9	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	1
10	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	1
11	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	1
12	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1
13	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1
14	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1
15	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1
16	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
17	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
18	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
19	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1
20	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	1
21	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
22	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1
23	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
24	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1
25	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
26	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	1
27	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
28	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	1

29	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	1
30	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
31	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
32	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
33	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
34	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
35	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	1
36	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
37	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	1
38	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	1
39	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
40	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	1
41	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	1
42	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	1
43	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	1
44	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
45	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
46	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
47	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	1
48	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
49	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
50	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	1
51	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
52	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
53	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
54	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	1
55	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
56	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	1
57	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	1

58	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	1
59	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
60	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
61	H	H	EtOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	1
62	H	H	EtOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
63	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1
64	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
65	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	1
66	H	H	EtOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	1
67	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	1
68	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1
69	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1
70	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1
71	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1
72	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
73	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
74	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
75	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1
76	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	1
77	H	H	EtOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
78	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1
79	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
80	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1
81	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	1
82	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	1
83	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
84	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	1
85	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	1
86	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	1

87	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
88	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
89	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
90	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
91	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	1
92	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
93	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	1
94	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	1
95	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
96	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	1
97	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	1
98	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	1
99	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	1
100	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
101	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
102	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
103	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	1
104	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
105	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
106	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	1
107	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
108	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
109	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
110	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	1
111	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
112	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	1
113	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	1
114	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	1
115	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1

116	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
117	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	1
118	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
119	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	1
120	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
121	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	1
122	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	1
123	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	1
124	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	1
125	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	1
126	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	1
127	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	1
128	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
129	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
130	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
131	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	1
132	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	1
133	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
134	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	1
135	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
136	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1
137	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
138	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	1
139	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
140	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	1
141	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	1
142	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	1
143	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
144	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1

145	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	1
146	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
147	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1
148	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
149	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	1
150	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	1
151	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	1
152	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1
153	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1
154	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1
155	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1
156	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
157	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
159	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	1
160	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	1
161	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$-(CH_2)_3-$(5)	-	H	1
162	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1
163	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1
165	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
166	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	1
167	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
168	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	1
169	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	0
170	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	0
171	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
172	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
173	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	0

174	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
175	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0
176	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
177	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	0
178	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	0
179	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	0
180	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0
181	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0
182	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0
183	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0
184	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
185	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
186	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
187	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0
188	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	0
189	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
190	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0
191	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	0
192	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0
193	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
194	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	0
195	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
196	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	0
197	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	0
198	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
199	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
200	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
201	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
202	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0

203	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	0
204	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
205	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	0
206	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	0
207	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
208	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	0
209	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	0
210	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	0
211	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	0
212	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
213	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
214	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
215	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	0
216	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
217	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
218	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	0
219	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	0
220	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
221	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
222	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	0
223	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
224	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	0
225	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	0
226	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	0
227	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
228	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
229	H	H	EtOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	0
230	H	H	EtOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
231	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0

232	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
233	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	0
234	H	H	EtOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	0
235	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	0
236	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0
237	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0
238	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0
239	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0
240	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
241	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
242	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
243	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0
244	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	0
245	H	H	EtOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
246	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0
247	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
248	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0
249	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	0
250	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	0
251	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
252	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	0
253	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	0
254	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
255	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
256	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
257	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
258	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
259	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	0
260	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0

261	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	0
262	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	0
263	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
264	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	0
265	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	0
266	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	0
267	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	0
268	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
269	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
270	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
271	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	0
272	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
273	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
274	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	0
275	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
276	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
277	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
278	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	0
279	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
280	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	0
281	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	0
282	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	0
283	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
284	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
285	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	0
286	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
287	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	0
288	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
289	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	0

290	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	0
291	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	0
292	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	0
293	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	0
294	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	0
295	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	0
296	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
297	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
298	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
299	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	0
300	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	0
301	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
302	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	0
303	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
304	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0
305	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
306	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	0
307	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
308	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	0
309	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	0
310	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	0
311	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
312	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
313	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	0
314	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
315	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0
316	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
317	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	0
318	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	0

319	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	0
320	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0
321	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0
322	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0
323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0
324	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
325	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
326	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
327	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0
328	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	0
329	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
330	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0
331	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
332	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0
333	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
334	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	0
335	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
336	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	0
337	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	2
338	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	2
339	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
340	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
341	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	2
342	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
343	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2
344	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
345	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	2
346	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	2
347	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	2

348	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2
349	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2
350	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2
351	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2
352	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH$_2$	H	H	2
353	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH$_2$	H	H	2
354	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH$_2$)$_2$	H	H	2
355	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2
356	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH$_3$	2-CH$_3$	H	2
357	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-(CH$_2$)$_3$-(5)	-	H	2
358	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2
359	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH$_3$CH$_2$(NH)C	H	H	2
360	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2
361	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C$_4$H$_6$N	H	H	2
362	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C$_5$H$_8$N	H	H	2
363	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C$_6$H$_{10}$N	H	H	2
364	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C$_4$H$_6$NS	H	H	2
365	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	CH$_3$	H	H	2
366	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	CH$_3$CH$_2$	H	H	2
367	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	CH$_3$(CH$_3$)CH	H	H	2
368	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	CH$_3$(CH$_2$)$_2$CH$_2$	H	H	2
369	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	PhCH$_2$	H	H	2
370	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	Ph(CH$_2$)$_2$	H	H	2
371	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	Ph	H	H	2
372	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	CH$_3$OCOCH$_2$	H	H	2
373	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	CH$_3$CO	H	H	2
374	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	H$_2$NCO	H	H	2
375	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	CH$_3$SO$_2$	H	H	2
376	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	2-Pyr	H	H	2

377	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	2
378	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	2
379	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	2
380	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
381	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
382	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
383	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	2
384	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
385	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
386	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	2
387	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
388	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
389	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	2
390	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	2
391	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
392	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
393	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	2
394	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	2
395	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
396	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
397	H	H	EtOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	2
398	H	H	EtOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
399	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2
400	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
401	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	2
402	H	H	EtOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	2
403	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	2
404	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2
405	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2

406	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2
407	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2
408	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
409	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
410	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
411	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2
412	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	2
413	H	H	EtOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
414	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2
415	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
416	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2
417	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	2
418	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	2
419	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
420	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	2
421	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	2
422	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
423	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
424	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
425	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	2
426	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
427	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	2
428	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
429	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	2
430	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	2
431	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
432	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	2
433	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	2
434	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	2

435	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	2
436	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
437	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
438	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
439	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	2
440	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
441	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
442	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	2
443	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
444	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
445	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	2
446	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	2
447	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
448	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
449	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	2
450	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	2
451	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
452	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
453	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	2
454	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
455	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	2
456	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
457	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	2
458	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	2
459	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	2
460	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	2
461	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	2
462	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	2
463	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	2

464	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
465	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
466	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
467	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	2
468	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	2
469	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
470	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	2
471	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
472	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2
473	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	2
474	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	2
475	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
476	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	2
477	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	2
478	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	2
479	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
480	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
481	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	PhCH_2	H	H	2
482	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph$(CH_2)_2$	H	H	2
483	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2
484	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
485	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	2
486	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	2
487	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	2
488	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2
489	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2
490	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2
491	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2
492	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2

493	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
494	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
495	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2
496	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	2
497	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
498	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2
499	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
500	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2
501	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	2
502	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	2
503	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
504	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	2
505	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	1
506	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	1
507	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
508	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
509	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	1
510	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
511	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1
512	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
513	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	1
514	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	1
515	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	1
516	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1
517	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1
518	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1
519	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1
520	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
521	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1

522	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
523	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1
524	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	1
525	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
526	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1
527	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
528	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1
529	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
530	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	1
531	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
532	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	1
533	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	1
534	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
535	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
536	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
537	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
538	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
539	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	1
540	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
541	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	1
542	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	1
543	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
544	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	1
545	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	1
546	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	1
547	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	1
548	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
549	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
550	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1

551	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	1
552	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
553	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
554	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	1
555	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
556	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
557	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
558	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	1
559	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
560	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	1
561	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	1
562	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	1
563	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
564	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
565	H	H	HOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	1
566	H	H	HOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
567	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1
568	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
569	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	1
570	H	H	HOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	1
571	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	1
572	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1
573	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1
574	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1
575	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1
576	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
577	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
578	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
579	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1

580	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	1
581	H	H	HOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
582	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1
583	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
584	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1
585	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	1
586	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	1
587	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
588	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	1
589	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	1
590	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
591	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
592	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
593	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
594	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
595	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	1
596	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
597	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	1
598	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	1
599	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
600	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	1
601	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	1
602	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	1
603	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	1
604	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
605	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
606	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
607	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	1
608	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1

609	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}CF_3$	H	$-(CH_2)_3-(5)$	-	H	1
610	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}CF_3$	H	H(NH)C	H	H	1
611	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}CF_3$	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
612	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}CF_3$	H	Ph(NH)C	H	H	1
613	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}CF_3$	H	C_4H_6N	H	H	1
614	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}CF_3$	H	C_5H_8N	H	H	1
615	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}CF_3$	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
616	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}CF_3$	H	C_4H_6NS	H	H	1
617	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	CH_3	H	H	1
618	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	CH_3CH_2	H	H	1
619	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
620	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
621	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	$PhCH_2$	H	H	1
622	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
623	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	Ph	H	H	1
624	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
625	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	CH_3CO	H	H	1
626	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	H_2NCO	H	H	1
627	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	CH_3SO_2	H	H	1
628	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	2-Pyr	H	H	1
629	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	3-Pyr	H	H	1
630	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	4-Pyr	H	H	1
631	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	2-Pyrm	H	H	1
632	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	$Pyr\text{-}3\text{-}CH_2$	H	H	1
633	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	$Pyr\text{-}4\text{-}CH_2$	H	H	1
634	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	$Pyr\text{-}2\text{-}(CH_2)_2$	H	H	1
635	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	cPn	H	H	1
636	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	CH_3	$2\text{-}CH_3$	H	1
637	H	H	HOOC-MS	$3\text{-}H_2NCO$	H	$-(CH_2)_3-(5)$	-	H	1

638	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	1
639	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
640	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1
641	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
642	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	1
643	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
644	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	1
645	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	1
646	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	1
647	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
648	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
649	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	1
650	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
651	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1
652	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
653	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	1
654	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	1
655	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	1
656	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1
657	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1
658	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1
659	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1
660	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
661	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
662	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
663	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	1
664	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	1
665	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
666	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1

667	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
668	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1
669	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
670	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	1
671	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
672	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	1
673	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	0
674	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	0
675	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
676	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
677	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	0
678	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
679	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0
680	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
681	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	0
682	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	0
683	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	0
684	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0
685	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0
686	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0
687	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0
688	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
689	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
690	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
691	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0
692	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	0
693	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
694	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0
695	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	0

696	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0
697	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
698	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	0
699	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
700	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	0
701	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	0
702	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
703	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
704	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
705	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
706	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
707	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	0
708	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
709	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	0
710	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	0
711	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
712	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	0
713	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	0
714	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	0
715	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	0
716	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
717	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
718	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
719	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	0
720	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
721	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
722	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	0
723	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
724	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	0

725	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
726	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	0
727	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
728	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	0
729	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	0
730	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	0
731	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
732	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
733	H	H	HOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	0
734	H	H	HOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
735	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0
736	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
737	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	0
738	H	H	HOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	0
739	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	0
740	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0
741	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0
742	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0
743	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0
744	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
745	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
746	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
747	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0
748	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	0
759	H	H	HOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
750	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0
751	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	0
752	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0
753	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	0

754	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	0
755	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
756	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	0
757	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	0
758	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
759	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
760	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
761	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
762	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
763	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	0
764	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
765	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	0
766	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	0
767	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
768	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	0
769	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	0
770	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	0
771	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	0
772	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
773	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
774	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
775	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	0
716	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
777	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
778	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	0
779	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	0
780	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
781	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
782	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	0

783	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
784	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	0
785	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	0
786	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	0
787	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
788	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
789	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	0
790	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
791	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	0
792	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
793	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	0
794	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	0
795	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	0
796	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	0
797	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	0
798	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	0
799	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	0
800	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
801	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
802	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
803	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	0
804	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	0
805	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
806	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	0
807	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	0
808	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0
809	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
810	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	0
811	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0

812	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	0
813	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	0
814	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	0
815	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
816	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
817	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	0
818	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
819	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0
820	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
821	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	0
822	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	0
823	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	0
824	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0
825	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0
826	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0
827	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0
828	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
829	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
830	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
831	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0
832	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	0
833	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
834	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0
835	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	0
836	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0
837	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
838	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	0
839	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
840	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	0

841	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	2
842	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	2
843	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
844	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
845	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	2
846	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
847	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2
848	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
849	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	2
850	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	2
851	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	2
852	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2
853	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2
854	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2
855	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2
856	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
857	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
858	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
859	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2
860	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	2
861	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$-(CH_2)_3-(5)$	-	H	2
862	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2
863	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
864	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2
865	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	2
866	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	2
867	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
868	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	2
869	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	2

870	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
871	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
872	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
873	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	2
874	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
875	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	2
876	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
877	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	2
878	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	2
879	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
880	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	2
881	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	2
882	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	2
883	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	2
884	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
885	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
886	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
887	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	2
888	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
889	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
890	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	2
891	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
892	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
893	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	2
894	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	2
895	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
896	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
897	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	2
898	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	2

899	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
900	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
901	H	H	HOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	2
902	H	H	HOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
903	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2
904	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
905	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	2
906	H	H	HOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	2
907	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	2
908	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2
909	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2
910	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2
911	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2
912	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
913	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
914	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
915	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2
916	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	2
917	H	H	HOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
918	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2
919	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
920	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2
921	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	2
922	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	2
923	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
924	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	2
925	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	2
926	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
927	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2

928	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
929	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	2
930	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
931	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	2
932	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
933	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	2
934	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	2
935	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
936	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	2
937	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	2
938	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	2
939	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	2
940	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
941	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
942	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
943	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	2
944	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
945	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
946	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	2
947	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
948	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
949	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	2
950	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	2
951	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
952	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
953	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	2
954	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	2
955	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
956	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2

957	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	2
958	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
959	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	2
960	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
961	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	2
962	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	2
963	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	2
964	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	2
965	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	2
966	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	2
967	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	2
968	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
969	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
970	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
971	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	2
972	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	2
973	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
974	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	2
975	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
976	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2
977	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	2
978	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	2
979	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
980	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	2
981	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	2
982	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	2
983	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
984	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
985	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	2

986	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph$(CH_2)_2$	H	H	2
987	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2
988	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
989	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	2
990	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	2
991	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	2
992	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2
993	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2
994	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2
995	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2
996	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
997	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
998	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
999	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2
1000	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	2
1001	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
1002	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2
1003	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
1004	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2
1005	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	2
1006	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	2
1007	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
1008	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	2
1009	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1010	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1011	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1012	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1013	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1014	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1

1015	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1016	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1017	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1018	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1019	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1020	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1021	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	2
1022	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1023	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	2
1024	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1025	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	2
1026	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	2
1027	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1028	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1029	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1030	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1031	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1032	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1033	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1034	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1035	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1036	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1037	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1038	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1039	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	2
1040	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1041	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	2
1042	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1043	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	2

1044	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	2
1045	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	1
1046	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1047	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	1
1048	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1049	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	1
1050	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	1
1051	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	0
1052	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1053	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	0
1054	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1055	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	0
1056	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	0
1057	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	2
1058	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1059	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	2
1060	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1061	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	2
1062	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	2
1063	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	1
1064	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1065	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	1
1066	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1067	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	1
1068	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	1
1069	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	0
1070	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1071	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	0
1072	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	0

1073	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	0
1074	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	0
1075	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	2
1076	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1077	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	2
1078	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1079	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	2
1080	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	2
1081	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1082	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1083	H	H	EtOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1084	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1085	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1086	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1087	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1088	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1089	H	H	EtOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1090	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1091	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1092	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1093	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1094	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1095	H	H	EtOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1096	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1097	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1098	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1099	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1100	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1101	H	H	HOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1

1102	H	H	HOOC-MS	3-CF$_3$	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	1
1103	H	H	HOOC-MS	3-H$_2$NCO	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	1
1104	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	1
1105	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	0
1106	H	H	HOOC-MS	3-CH$_3$	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	0
1107	H	H	HOOC-MS	H	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	0
1108	H	H	HOOC-MS	3-CF$_3$	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	0
1109	H	H	HOOC-MS	3-H$_2$NCO	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	0
1110	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	0
1111	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	2
1112	H	H	HOOC-MS	3-CH$_3$	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	2
1113	H	H	HOOC-MS	H	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	2
1114	H	H	HOOC-MS	3-CF$_3$	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	2
1115	H	H	HOOC-MS	3-H$_2$NCO	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	2
1116	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH$_3$CH$_2$N)C	H		H	2
1117	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	1
1118	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	1
1119	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	1
1120	H	H	EtOOC-MS	3-CF$_3$	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	1
1121	H	H	EtOOC-MS	3-H$_2$NCO	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	1
1122	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	1
1123	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	0
1124	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	0
1125	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	0
1126	H	H	EtOOC-MS	3-CF$_3$	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	0
1127	H	H	EtOOC-MS	3-H$_2$NCO	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	0
1128	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	0
1129	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	2
1130	H	H	EtOOC-MS	3-CH$_3$	H	CH$_3$	-(CH$_2$)$_2$-		-	2

1131	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1132	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1133	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1134	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1135	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	1
1136	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	1
1137	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	1
1138	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	1
1139	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	1
1140	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	1
1141	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	0
1142	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	0
1143	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	0
1144	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	0
1145	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	0
1146	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	0
1147	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1148	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1149	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1150	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1151	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1152	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1153	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1154	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1155	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1156	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1157	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1159	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0

1160	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1161	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1162	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1163	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1165	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1166	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1167	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1168	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1169	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1170	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1171	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1172	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1173	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1174	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1175	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1176	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1177	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1178	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1179	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1180	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1181	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1182	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1183	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1184	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1185	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1186	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1187	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1188	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2

1189	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1190	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1191	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1192	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1193	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1194	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1195	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1196	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1197	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1198	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1199	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1200	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1201	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1202	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1203	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1204	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1205	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1206	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1207	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1208	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1209	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1210	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1211	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1212	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1213	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1214	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1215	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1216	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1217	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1

1218	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1219	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1220	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1221	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1222	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1223	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1224	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1225	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1226	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1227	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1228	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1229	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1230	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1231	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1232	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1233	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1234	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1235	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1236	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1237	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1238	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1239	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1240	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1241	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1242	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1243	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1244	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1245	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1246	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1

1247	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1248	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1249	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1250	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1251	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1252	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1253	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1254	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1255	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1256	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1257	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1258	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1259	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1260	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1261	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1262	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1263	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1264	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1265	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1266	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1267	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1268	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1269	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1270	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1271	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1272	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1273	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1274	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1275	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1

1276	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1277	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1278	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1279	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1280	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1281	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1282	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1283	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1284	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1285	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1286	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1287	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1288	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1289	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1290	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1291	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1292	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1293	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1294	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1295	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1296	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1297	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1298	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1299	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1300	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1301	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1302	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1303	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1304	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1

1305	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1306	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1307	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1308	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1309	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1310	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1311	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1312	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1313	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1314	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1315	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1316	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1317	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1318	H	H	EtOOC-MS	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1319	H	H	EtOOC-MS	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1320	H	H	EtOOC-MS	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1321	H	H	EtOOC-MS	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1322	H	H	EtOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1324	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1325	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1326	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1327	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1328	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1329	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1330	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1331	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1332	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1333	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1

1334	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1335	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1336	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1337	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1338	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1339	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1340	H	F	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1341	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1342	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1343	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1344	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1345	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1346	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1347	H	H	HOOC-MS	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1348	H	H	HOOC-MS	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1349	H	H	HOOC-MS	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1350	H	H	HOOC-MS	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1351	H	H	HOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1352	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1353	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1354	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1355	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1356	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1357	H	F	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1358	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1359	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1360	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1361	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1362	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1

1363	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1364	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1365	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1366	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1367	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1368	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1369	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1370	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1371	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1372	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1373	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1374	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1375	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1376	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1377	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1378	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1379	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1380	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1381	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1382	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1383	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1384	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1385	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1386	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1387	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1388	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1389	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1390	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1391	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0

1392	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1393	H	H	$EtSO_2$	$3-CH_3$	H	C_4H_6N	H	H	0
1394	H	H	$EtSO_2$	$3-CF_3$	H	C_4H_6N	H	H	0
1395	H	H	$EtSO_2$	$3-H_2NCO$	H	C_4H_6N	H	H	0
1396	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1397	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1398	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1399	H	H	$EtSO_2$	$2-CH_3$	H	C_4H_6N	H	H	1
1400	H	H	$EtSO_2$	$2-CF_3$	H	C_4H_6N	H	H	1
1401	H	H	$EtSO_2$	$2-H_2NCO$	H	C_4H_6N	H	H	1
1402	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1403	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1404	H	H	$EtSO_2$	$3-CH_3$	H	C_4H_6N	H	H	1
1405	H	H	$EtSO_2$	$3-CF_3$	H	C_4H_6N	H	H	1
1406	H	H	$EtSO_2$	$3-H_2NCO$	H	C_4H_6N	H	H	1
1407	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1408	H	F	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1409	H	F	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1410	H	F	H_3CSO_2	$2-CH_3$	H	C_4H_6N	H	H	0
1411	H	F	H_3CSO_2	$2-CF_3$	H	C_4H_6N	H	H	0
1412	H	F	H_3CSO_2	$2-H_2NCO$	H	C_4H_6N	H	H	0
1413	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1414	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1415	H	F	H_3CSO_2	$3-CH_3$	H	C_4H_6N	H	H	0
1416	H	F	H_3CSO_2	$3-CF_3$	H	C_4H_6N	H	H	0
1417	H	F	H_3CSO_2	$3-H_2NCO$	H	C_4H_6N	H	H	0
1418	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1419	H	F	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1420	H	F	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1

1421	H	F	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1422	H	F	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1423	H	F	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1424	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1425	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1426	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1427	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1428	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1429	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1430	H	F	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1431	H	F	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1432	H	F	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1433	H	F	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1434	H	F	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1435	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1436	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1437	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1438	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1439	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1440	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1441	H	F	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1442	H	F	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1443	H	F	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1444	H	F	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1445	H	F	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1446	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1447	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1448	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1449	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1

1450	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1451	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1452	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1453	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1454	H	F	EtOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1455	H	F	EtOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1456	H	F	EtOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1457	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1458	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1459	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1460	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1461	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1462	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1463	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1464	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1465	H	F	EtOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1466	H	F	EtOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1467	H	F	EtOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1468	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1469	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1470	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1471	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1472	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1473	H	F	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1474	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1475	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1476	H	F	HOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1477	H	F	HOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1478	H	F	HOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0

1479	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1480	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1481	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1482	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1483	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1484	H	F	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1485	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1486	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1487	H	F	HOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1488	H	F	HOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1489	H	F	HOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1490	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1491	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1492	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1493	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1494	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1

上記例示化合物のうち、好適な化合物としては、14（実施例27）、21（実施例41）、22（実施例47）、23（実施例49）、25（実施例53）、26（実施例55）、53（実施例65）、54（実施例67）、81（実施例59）、82（実施例61）、85（実施例45）、109（実施例77）、110（実施例79）、137（実施例71）、138（実施例73）、507（実施例6）、518（実施例28）、523（実施例38）、525（実施例42）、526（実施例48）、527（実施例50）、529（実施例54）、530（実施例56）、557（実施例66）、558（実施例68）、585（実施例60）、586（実施例62）、589（実施例46）、613（実施例78）、614（実施例80）、641（実施例72）、642（実施例74）、1027（実施例89）、1029（実施例94）、1081（実施例86）及び1099（実施例87）を挙げることができ、特に好適な化合物としては、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１４、実施例２７）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２２、実施例４７）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（１－イミノプロピル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２３、実施例４９）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２５、実施例５３）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号５３、実施例６５）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１０９、実施例７７）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５０７、実施例６）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５１８、実施例２８）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ

ロー４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２３、実施例３８）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩（例示化合物番号５２５、実施例４２）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２６、実施例４８）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（１－イミノプロピル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２７、実施例５０）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２９、実施例５４）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５５７、実施例６６）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５８５、実施例６０）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５８９、実施例４６）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号

６１３、実施例７８）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号６４１、実施例７２）、

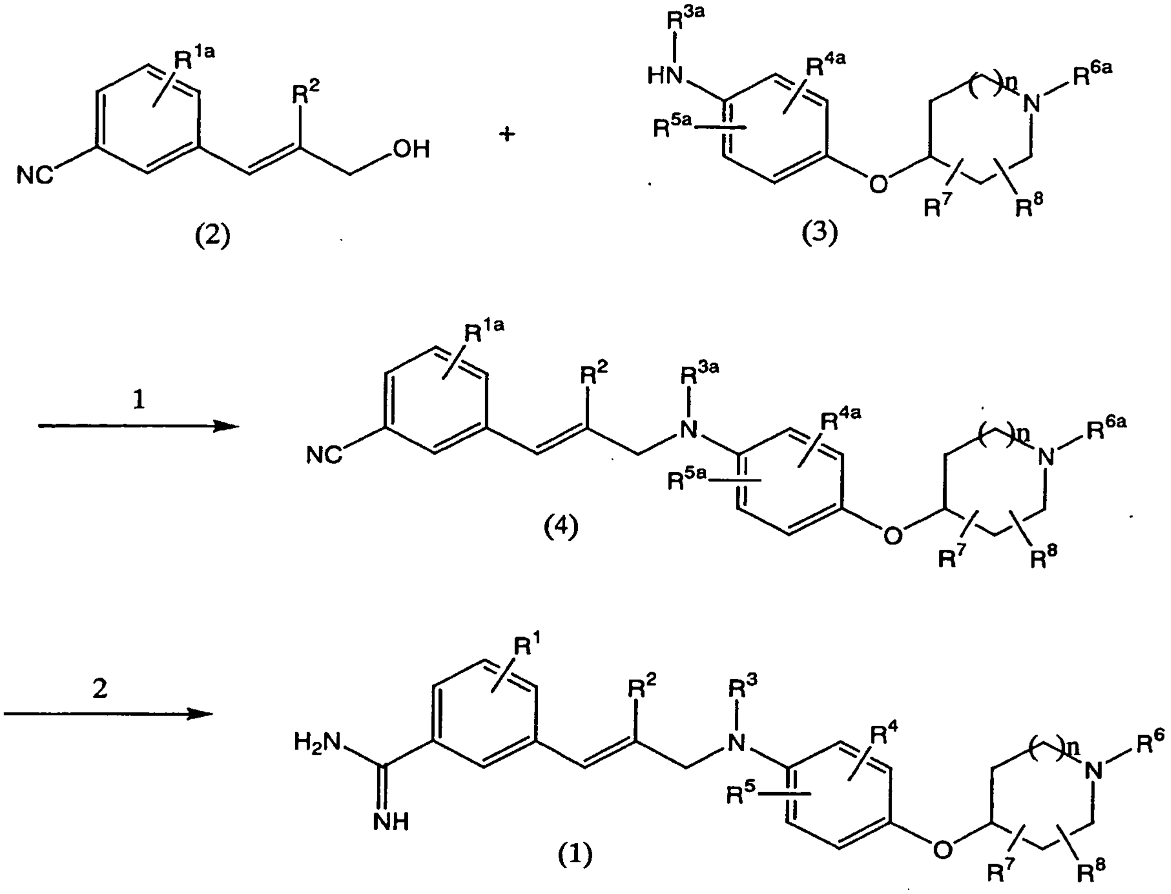
Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０２７、実施例８９）、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０２９、実施例９４）及び

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（Ｎ－エチルホルムイミドイル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０９９、実施例８７）を挙げることができる。

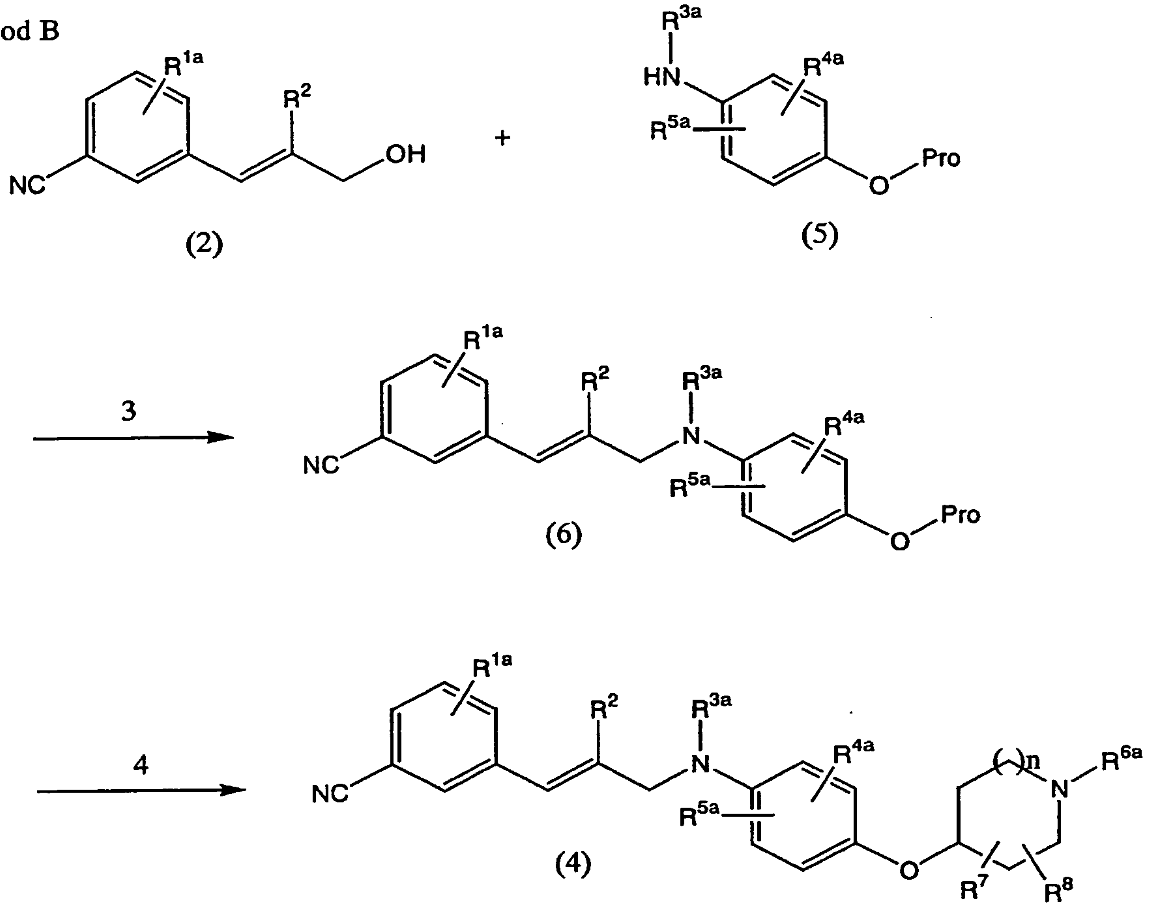
本発明の化合物（１）は、例えば、以下のような方法で製造することができる。

method A

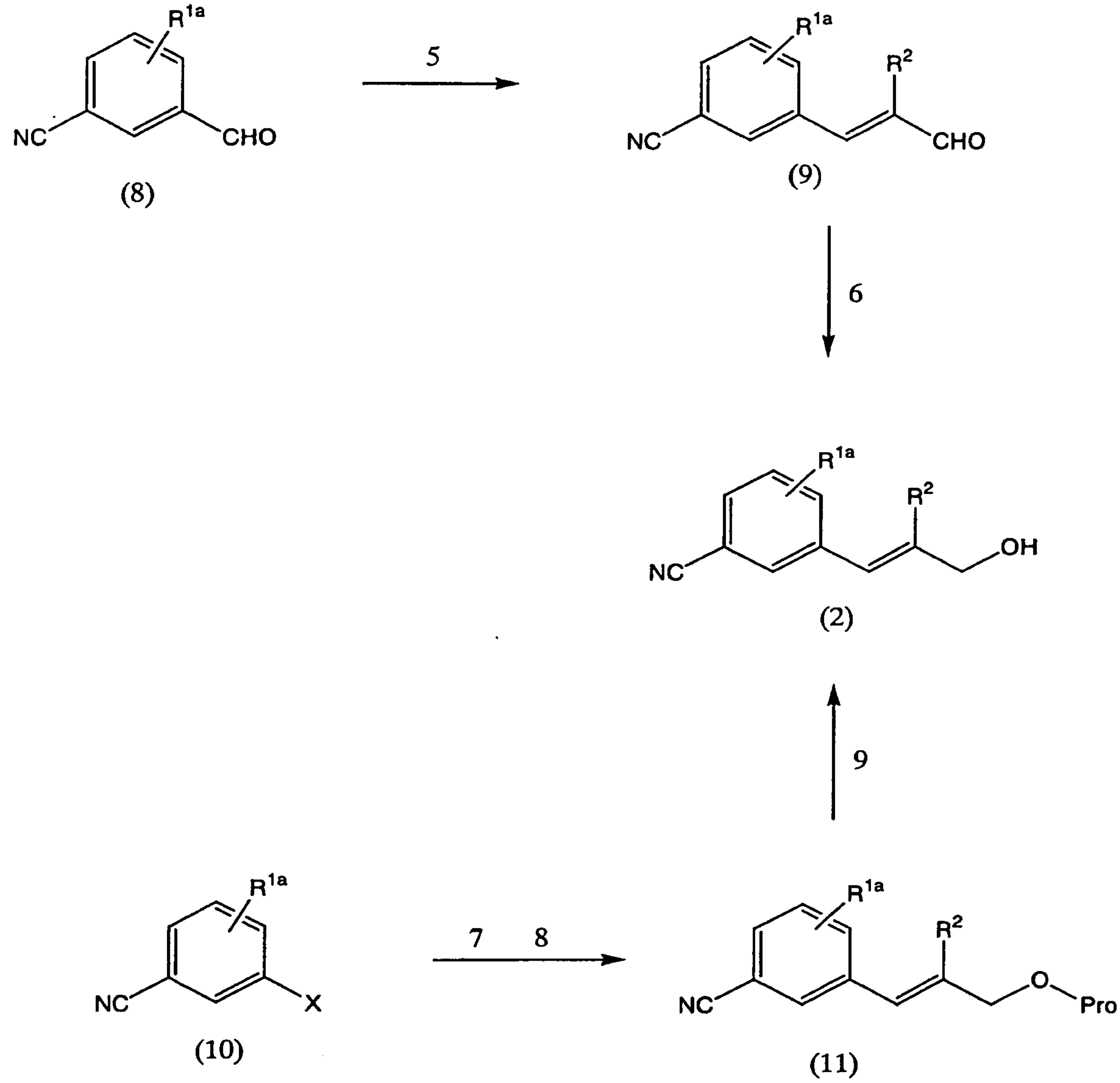


R^1a
R^2
NC
OH
(2)
+
R^3a
HN
R^4a
R^5a
n
N
R^6a
O
R^7
R^8
(3)
1
(4)
2
H2N
NH
R^1
R^3
R^4
R^5
R^6
(1)

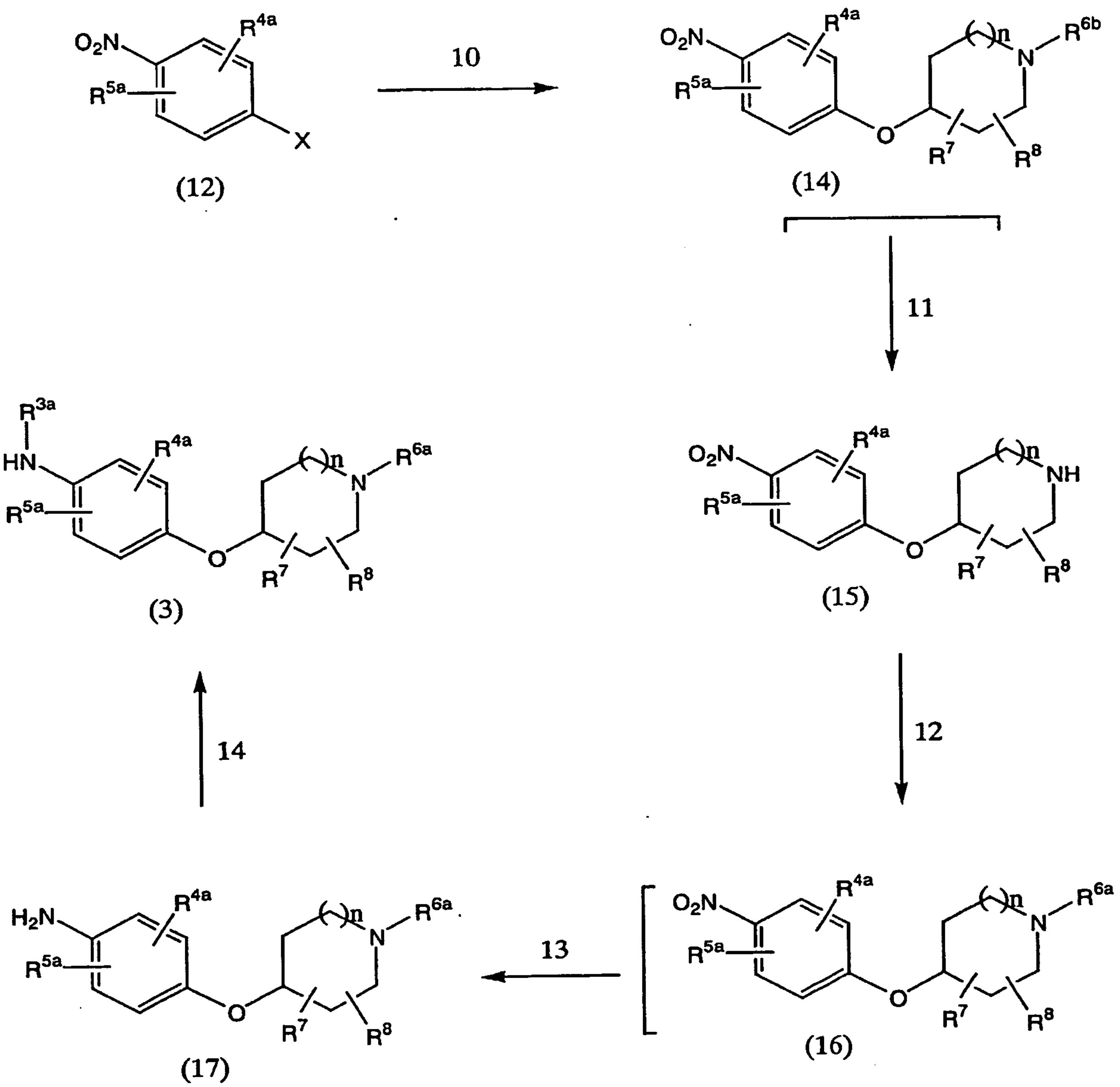
method B



method C



method D



上記工程表中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及びnは、前述と同意義を示し、R^{1a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}及びR^{6a}は、それぞれ、R^1又はR^1上の置換基が保護されたR^1、R^3又はR^3上の置換基が保護されたR^3、R^4又はR^4上の置換基が保護されたR^4、R^5又はR^5上の置換基が保護されたR^5、並びに、R^6又はR^6上の置換基が保護されたR^6を示し、R^{6b}は、R^{6a}又はアミノ基の保護基を示し、Proは、水酸基の保護基を示し、Xは、ハロゲン原子又は水酸基を示す。

Ａ法は、本発明の化合物（１）を製造する方法である。

（第１工程）

本工程は、一般式（４）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（２）を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式（３）を有する化合物と縮合させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン）或いはエーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリ C_1-C_6 アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリ C_6-C_{10} アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ－６－エチル－２－ナフチルホスフィン等の、C_1-C_4 アルキルを置換基として有してもよいトリ C_6-C_{10} アリールホスフィンであり得、好適にはトリ C_1-C_6 アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン、）又はトリ C_6-C_{10} アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はト

リナフチルホスフィン）であり、更に好適には、トリブチルホスフィン又はトリフェニルホスフィンである。

使用されるアゾ化合物は、例えば、アゾジカルボニルジピペリジン或いはアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジプロピル又はアゾジカルボン酸ジブチルのようなアゾジカルボン酸ジーC_1-C_4アルキルであり得、好適には、アゾジカルボニルジピペリジン、アゾジカルボン酸ジメチル又はアゾジカルボン酸ジエチルである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって変化するが、通常－５０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至６０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常５分乃至２４時間であり、好適には１０分乃至６時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物が存在する場合にはそれをろ去し、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、抽出液を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウム等で乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（第２工程）

本工程は、一般式（１）を有する化合物を製造する工程であり、

（ａ）　シアノ基をアミジノ基へと変換させる反応、

所望により、

（ｂ）　保護されたアミノ基の保護基を除去する反応、

（ｃ）　アミノ基に所望の置換基を導入する反応、

（ｄ）　エステルの加水分解反応、

（ｅ）　保護された水酸基の保護基を除去する反応

を、適宜順序を変えて、組み合わせることにより達成される。

必須の反応（ａ）である「シアノ基をアミジノ基へと変換させる反応」は、一般にこの分野の技術に於て周知の方法に従い、

（１）　原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下（好適には不活性溶媒中）、酸存在下、アルコール類と反応させ、中間体として生じるイミノエーテル化合物をアンモノリシスさせるか、又は、

（２）　原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下、ヒドロキシルアミンと反応させ、中間体として生じるアミドオキシム化合物を加水素分解することにより達成される。

反応（ａ）（１）は２段階からなる反応である。先ず、第１段階は、酸の存在下、ニトリル基をアルコールと反応させ、イミノエーテル化合物を得る反応である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒で

あり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン）又はハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタンであり、特に好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。

また、本反応は、溶媒も兼ねて、過剰のアルコール類中（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノール等であり得、好適には、メタノール又はエタノールである。）で行うことができ、また、通常、支障がないかぎりアルコール中で反応が行われる。

使用される酸は、例えば、塩化水素、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はｐ－トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、三弗化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化鉄（ＩＩＩ）、塩化亜鉛、塩化水銀（ＩＩ）等のルイス酸であり得、好適には鉱酸又はルイス酸であり、特に好適には塩化水素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至４８時間であり、好適には１時間乃至１５時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法（例えば、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく次の反応に用いることもできる。

反応（ａ）（１）の第２段階は、第１段階で生成したイミノエーテル化合物を、加アンモニア分解させる反応である。この反応は、通常、不活性溶媒中、アンモニウムイオ

ンの存在下に行われる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；水；或いはアルコール類と水の混合溶媒であり得、好適には、メタノール、エタノール、水、含水メタノール又は含水エタノールであり、特に好適には、含水メタノール又は含水エタノールである。

使用されるアンモニウムイオンのアンモニウム源としては、例えば、アンモニア水、塩化アンモニウム、炭酸アンモニウム又はそれらの混合物であり得、好適には、塩化アンモニウムである。

反応に於けるｐＨは、中性乃至弱塩基性であり、好適には、アンモニア水及び塩酸を用いて、ｐＨ７乃至９である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至４８時間であり、好適には１時間乃至１５時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

反応（ａ）（２）は２段階からなる反応である。先ず、第１段階は、不活性溶媒中、所望に応じて塩基存在下、ニトリル基をヒドロキシルアミンと反応させ、アミドオキシム化合物を得る反応である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或いは水であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）である。

使用されるヒドロキシルアミンの供給源としては、ヒドロキシルアミンの水溶液、有機溶媒の溶液又は酸との塩を挙げることができる。

使用される塩基は、ヒドロキシルアミンの酸との塩を使用する場合に、それを中和し得るものであれば特に限定はないが（また、ヒドロキシルアミンの溶液を直接用いる場合は、必ずしも必要としない。）、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金

属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナー５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は1，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム）又はアルカリ金属アルコキシド類（特にカリウムｔ－ブトキシド）である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には５０℃乃至１００℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、１時間乃至２４時間であり、好適には５時間乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法（例えば、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく、次反応に用いることもできる。

反応（ａ）（２）の第２段階は、第1段階で生成したアミドオキシム化合物を加水素分解する反応である。

通常、加水素分解に先立ち、水酸基を脱離性の基で修飾するが、簡便にアセチル基が常用される。アセチル化は、通常、酢酸中、無水酢酸を用いて行われるが、必要に応じて溶媒中で行うこともできる。

アセチル化に使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するもの

であれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；或いは、アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）又はエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

アセチル化の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

アセチル化の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、１時間乃至２４時間であり、好適には５時間乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法（例えば、反応終了後、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・生成することなく次の反応に用いることもできる。

アミドオキシム化合物の加水素分解（水酸基をアセチル化した場合は、脱アセトキシ化）は、通常、反応溶媒を変えず、引き続いて行われる。また、所望により、一度、溶媒を留去し、得られる残渣を再度、不活性溶媒に溶解させ行うこともできる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭

化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のようなカルボン酸類；水；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、酢酸、或いはそれらの混合溶媒である。

加水素分解に於て使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム－炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム－炭素、ラネーニッケル、ロジウム－酸化アルミニウム、パラジウム－硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム－炭素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至８０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、１時間乃至２４時間であり、好適には５時間乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、溶媒を留去するか、或は、反応終了後、触媒をろ去した後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシ

ウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

所望の反応（b）である「保護されたアミノ基の保護基を除去する反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

アミノ基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、２－トリメチルシリルエトキシカルボニル基、２－ブロモ－ｔ－ブトキシカルボニル基、２，２－ジブロモ－ｔ－ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、（１－フェニル）ベンジルオキシカルボニル基、９－アンスリルメチルオキシカルボニル基、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル基又はｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミ

ド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒を挙げることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、脂肪酸類（特に酢酸）、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、或は、水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至１００℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常５分乃至４８時間であり、好適には１０分乃至１５時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、必要に応じ、適宜中和して、溶媒を留去し、乾燥させるか、又は、反応液を水に注いだり、必要に応じ適宜中和して、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

アミノ基の保護基がアルカノイル類、アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル類、アルケニルオキシカルボニル類、アリールジカルボニル類、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのよう

なアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム－ｔ－ブトキシド）或は有機塩基類（特にヒドラジン又はメチルアミン）である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコー

ル類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常－１０℃乃至５０℃であり、好適には－５℃乃至１０℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常５分間乃至２０時間であり、好適には１０分間乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、又は必要に応じて酸で中和した後溶媒を留去し、或いは、反応液に水を注ぎ、水層のｐＨを調整して生じた析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基がｔ－ブトキシカルボニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物又はルイス酸と処理することによっても除去することもできる。

使用されるシリル化合物としては、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルイオダイド又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを挙げることができ、使用されるルイス酸としては、例えば塩化アルミニウム等を挙げることができる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲ

ン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；或いは、アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン又はクロロホルム）或いはニトリル類（特にアセトニトリル）である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常－２０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常１０分乃至１０時間であり、好適には３０分乃至３時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基がアリルオキシカルボニル基の場合は、特に、アラルキル基等の場合の接触還元反応による除去方法と同様に除去することができる。即ちパラジウム、及びトリフェニルホスフィン又はニッケルテトラカルボニルを使用して除去することができる。

アミノ基の保護基が、アラルキル基又はC_7-C_{11}アラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法を挙げることができる。

接触還元による保護基の除去反応の場合に於て、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は２－プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム－炭素、ラネーニッケル、ロジウム－酸化アルミニウム又はパラジウム－硫酸バリウムを挙げることができるが、好適には、パラジウム－炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常１乃至１０気圧で行なわれ、好適には１気圧である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常０℃乃至１００℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常１５分乃至２４時間であり、好適には３０分乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶

媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（ＣＡＮ）又は２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン（ＤＤＱ）であり得、好適には、ＣＡＮ又はＤＤＱである。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

反応時間は、化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常１５分乃至２４時間であり、好適には３０分乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物

をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

所望の反応（ｃ）である「アミノ基に所望の置換基を導入する反応」は、原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には、塩基存在下）、試薬　R^6-Xa（Xaは、ハロゲン原子（特に弗素原子又は塩素原子）、アルコキシ基（特にメトキシ基又はエトキシ基）を反応させることにより達成される。

反応（ｃ）で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類（特にエタノール）である。

反応（ｃ）で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム

又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、４－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナー５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（DABCO）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデクー７－エン（DBU）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）或いは有機塩基類（特にトリエチルアミン）である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１時間乃至４８時間であり、好適には５時間乃至１５時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

所望の反応（d）である「エステルの加水分解反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下、酸又は塩基存在下、加水分解することにより達成されるが、酸による加水分解がより好ましい。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、

ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類及び水の混合溶媒であり得、好適には含水メタノール又は含水エタノールである。

使用される酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はｐ－トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、フマール酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蓚酸又はマレイン酸等のカルボン酸塩であり得、好適には鉱酸（特に塩酸）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；或は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適には水酸化ナトリウムである。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、０℃乃至１５０℃（好適には５０℃乃至１００℃）であり、塩基を用いた反応では、通常、－１０℃乃至５０℃（好適には－５℃乃至１０℃）である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、通常３０分間乃至４８時間（好適には3時間乃至１０時間）であり、塩基を用いた反応では、通常5分間乃至１０時間（好適には１０分間乃至３時間）である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、酸（例えば塩酸）を用いて反応液を酸性とし、析出する目的化合物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによ

って目的化合物が得られる。尚、反応終了後、水性溶媒中、炭酸ガスを通じるか或いは炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムを加えることにより、目的化合物の炭酸塩を得ることもできる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製することができる。

所望の反応（e）である「保護された水酸基の保護基を除去する反応」は、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス，第３版，Ｔ．Ｗ．グリーン・アンド・Ｐ．Ｇ．Ｍ．ワッツ，ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インク［Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts; John Wiley & Sons,Inc.］に記載される方法に従い行うことができる。

水酸基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピラン－２－イル基、３－ブロモテトラヒドロピラン－２－イル基、４－メトキシテトラヒドロピラン－４－イル基、テトラヒドロチオピラン－２－イル基、４－メトキシテトラヒドロチオピラン－４－イル基、テトラヒドロフラン－２－イル基、テトラヒドロチオフラン－２－イル基、メトキシメチル基、１，１－ジメチル－１－メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、ｔ－ブトキシメチル基、２－メトキシエトキシメチル基、２，２，２－トリクロロエトキシメチル基、ビス（２－クロロエトキシ）メチル基、１－エトキシエチル基、１－（イソプロポキシ）エチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、２－トリメチルシリルエトキシカルボニル基、２－ブロモ－ｔ－ブトキシカルボニル基、２，２－ジブロモ－ｔ－ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、（１－フェニル）ベンジルオキシカルボニル基、９－アンスリルメチルオキシカルボニル基、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル基又はｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸の

ような酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、エステル類（特に酢酸エチル）、脂肪酸類（特に酢酸）或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至６０℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常５分乃至２０時間であり、好適には１０分乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含

む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基がアルカノイル類、カルボキシ化アルカノイル類、ハロゲノアルカノイル類、アルコキシアルカノイル類、不飽和アルカノイル類、アリールカルボニル類、ハロゲノアリールカルボニル類、アルキル化アリールカルボニル類、カルボキシ化アリールカルボニル類、ニトロ化アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル化アリールカルボニル類又はアリール化アリールカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム－ｔ－ブトキシド）或は有機塩基類（特にヒドラジン又はメチルアミン）である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常５０分間乃至２０時間であり、好適には１０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、反応液に水を注いだ後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は２－プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム－炭素、ラネーニッケル、ロジウム－酸化アルミニウム又はパラジウム－硫酸バリウムであり得、好適には、パラジウム－炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常１乃至１０気圧で行なわれ、好適には１気圧である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常０℃乃至１００℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常１５分乃至１０時間であり、好適には３０分乃至３時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（ＣＡＮ）又は２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン（ＤＤＱ）であり得、好適には、ＣＡＮ又はＤＤＱである。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

反応時間は化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常１５分乃至２４時間であり、好適には３０分乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基が、シリル類である場合には、通常、不活性溶媒中で、弗素アニオンを生成する化合物と反応させさせせることにより除去する方法が好適である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類（好適にはテトラヒドロフラン）である。

使用される弗素アニオンを生成する化合物は、例えば、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸－ピリジン又は弗化カリウムであり得、好適には弗化テトラブチルアンモニウムである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－５０℃乃至１００℃であり、好適には－１０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常５分間乃至１２時間であり、好適には１０分間乃至１時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

Ｂ法は、一般式（４）を有する化合物の製造方法である。

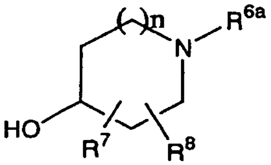
（第３工程）

本工程は、一般式（６）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（２）を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式（５）を有する化合物と縮合させることにより達成される。

なお、本工程は、第１工程と同様にして行うことができる。

（第４工程）

本工程は、（ａ）化合物（６）の水酸基の保護基を除去する工程、及び、（ｂ）（ａ）工程で得られる化合物と、一般式（７）



(7)

［式中、R^{6a}、R^7、R^8及びｎは前述と同意義を示す。］で表される化合物とを縮合して一般式（４）を有する化合物を製造する方法である。

前者（ａ）は、第２工程（ｅ）と同様に、後者（ｂ）は、第１工程と同様にして行うことができる。

Ｃ法は、一般式（２）を有する化合物を製造する方法である。

（第５工程）

本工程は、一般式（９）で示される化合物を製造する工程であり、

式　$(Ph)_3PCR^2CHO$　［式中、Ph はフェニル基を示し、R^2は前述と同意義を示す。］を有する化合物を、不活性溶媒中、一般式（８）を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或いは、アセトニトリル、プロピオニトリル又はブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン又はトルエン）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には３０℃乃至１００℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

（第６工程）

本工程は、化合物（２）を製造する工程であり、化合物（９）を、不活性溶媒中、還元剤存在下、還元することにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、還元剤が水素化アルミニウム類又はジボランの場合には、脂肪族炭化水素類（特にヘキサン又はシクロヘキサン）、芳香族炭化水素類（特にベンゼン、トルエン又はキシレン）或はエーテル類（特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン）であり、還元剤が水素化硼素ナトリウムの場合にはアルコール類（特にメタノール又はエタノール）又はハロゲン化炭化水素類及びアルコール類の混合溶媒（特にジクロロメタン及びエタノールの混合溶媒）である。

使用される還元剤は、水素化リチウムアルミニウム若しくは水素化ジイソブチルアル

ミニウム等のような水素化アルミニウム化合物、水素化硼素ナトリウム又はジボラン等であり得、好適には水素化硼素ナトリウムである。尚、還元剤として水素化硼素ナトリウムを用いる場合、塩化セリウムを触媒として用いることができる。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－７８℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１２時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

（第７及び８工程）

本工程は、一般式（１１）を有する化合物を製造する工程であり、

式　$HCCCH_2O$-Pro　（式中、Pro は前述と同意義を示す。）を有する化合物を、

（第７）　不活性溶媒中又は溶媒不存在下（好適には、溶媒不存在下）、カテコールボランと反応させた後、

（第８）　得られた中間体化合物を、不活性溶媒中、パラジウム触媒及び塩基存在下、一般式（１０）を有する化合物と反応させることにより達成される。

第７工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのよう

な芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或いは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、脂肪族炭化水素類（特に、ヘキサン又は石油エーテル）又は芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

第７工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には３０℃乃至８０℃である。

第７工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。尚、特に精製することなく第８工程に用いることもできる。

第８工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

第８工程で使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体、塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体又は酢酸パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）等のパラジウムホスフィン錯体；或いは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド２量体であり得、好適には、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体又は塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体であり、更に好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムである。

第８工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムエトキシド）である。

第８工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には５０℃乃至１２０℃である。

本工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、第８工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

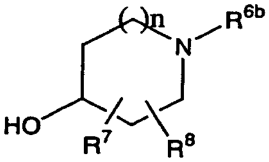
（第９工程）

第９工程は、化合物（２）を製造する工程であり、化合物（１１）の水酸基の保護基を除去することにより達成され、第２工程の反応（ｅ）と同様の条件下で行うことができる。

（第１０工程）

第１０工程は、一般式（１４）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（１２）を有する化合物に於いて、Ｘが脱離基を示す場合、

（ａ）　一般式（１３）で示される化合物



(13)

［式中、R^{6b}、R^7、R^8 及び n は前述と同意義を示す。］を、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（１２）と反応させるか、

又は、化合物（１２）に於いて、Ｘが水酸基を示す場合、

（ｂ）　前述の一般式（１３）を、不活性溶媒中で、ホスフィン類とアゾ化合物の存在下、化合物（１２）と脱水縮合させることにより達成される。

なお、本工程は、第１工程と同様にして行なうことができる。

（ａ）法：

本工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはアミド類（特に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド又はＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド）である。

本工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；或いは、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド

類であり得、好適にはアルカリ金属水素化物類（特に水素化リチウム若しくは水素化ナトリウム）、金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド）又はアルキルリチウム類（特にブチルリチウム）である。

本工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には－５℃乃至５０℃である。

本工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常５分間乃至２４時間であり、好適には１０分間乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

（第１１工程）

本工程は、一般式（１５）を有する化合物を製造する方法であり、R^{6b} が一般式（１７）中の R^{6a} と異なる置換基である場合に行われる工程である。

アミノ基の保護基の脱保護は、前述した第２工程（ｂ）に準じて行うことができる。

なお、本工程は、R^{6b} が一般式（１７）中の R^{6a} と同じ置換基である場合には省略される。

（第１２工程）

本工程は、一般式（１６）を有する化合物を製造する方法であり、一般式（１５）を有する化合物に、

（1）　不活性溶媒中、試薬　R^6-Xa　（Xa は、ハロゲン原子（特に塩素又は臭素原

子)、アルコキシ基（特にメトキシ又はエトキシ基）を、塩基の存在下、反応させるか、

（２）　不活性溶媒中、試薬　R^6-Xa　（Xa は、ハロゲン原子（特に塩素又は臭素原子)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基）を、パラジウム触媒、ホスフィン類及び塩基の存在下、反応させるか、

又は、

（３）　不活性溶媒中、炭素数１乃至６個の鎖状ケトン又は、炭素数３乃至８個の環状ケトンを、酢酸及びシアン化３水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム存在下、反応させる、

の、いずれかの方法により行われる。

なお、本工程は、第１１工程を省略した場合は、省略される。

反応（１）は、前述した第２工程（ｃ）に準じて行うことができる。

反応（２）で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体、塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体又は酢酸パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）等のパラジウムホスフィン錯体；或いは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパ

ラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド２量体であり得、好適には酢酸パラジウム又は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムである。

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリｔ－ブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリ C_1-C_6 アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリ C_6-C_{10} アリールホスフィン；トリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ－６－エチル－２－ナフチルホスフィン等の、C_1-C_4 アルキルを置換基として有してもよいトリ C_6-C_{10} アリールホスフィン；或は２－（ジｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル又は、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２'－（Ｎ、Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル等であり得、好適にはトリｔ－ブチルホスフィン、２－（ジｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル又は、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２'－（Ｎ、Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニルである。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムｔ－ブトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナー５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類

（特にナトリウムｔ－ブトキシド）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には５０℃乃至１００℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常３０分間乃至２４時間であり、好適には１時間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

反応（３）で使用される炭素数１乃至６個の鎖状ケトンとしては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロパン－１－オン、プロパン－２－オン（アセトン）、ブタン－２－オン、ペンタン－２－オン、ヘキサン－２－オン等が挙げられ、好適には、アセトンであり、炭素数３乃至８個の環状ケトンとしては、シクロプロパノン、シクロブタノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノン、シクロオクタノン、が挙げられ、好適にはシクロペンタノンである。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール

類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、アルコール類（メタノール又はエタノール）或いはそれらの混合溶媒（特にジクロロメタン及びメタノールの混合溶媒）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至１００℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至２４時間であり、好適には１時間乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

また、本工程は、第１１工程を省略した場合は、省略される。

（第１３工程）

本工程は、化合物（１７）を製造する工程であり、化合物（１４）又は化合物（１６）を、

（１）　不活性溶媒中、１気圧乃至５気圧の水素雰囲気下（好適には１気圧）、接触還元触媒を用いて還元するか、或いは、

（２）　金属粉存在下、酢酸中で攪拌する等により、通常、有機化学的に既知なニトロ基のアミノ基への還元法を適用することにより達成される。

接触還元に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは、それらの混合溶媒であり得、好適にはアルコール類（特にメタノール）又はエーテル類及びアルコール類の混合溶媒（特にテトラヒドロフラン及びメタノール又はエタノールの混合溶媒）である。

使用される接触還元触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム－炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム－炭素、ラネーニッケル、ロジウム－酸化アルミニウム、パラジウム－硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム－炭素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至６時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

また、金属粉を用いた還元に於て使用される溶媒は、酢酸、塩酸水、水、アルコール又は水に溶解する有機溶媒との混合物であり得、好適には酢酸である。

使用される金属粉は、例えば、亜鉛粉、錫粉又は鉄粉であり得、好適には亜鉛粉又は錫粉である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至３時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

（第１４工程）

本工程は、一般式（３）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（１７）を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、一般式 R^{3a}-Xa（式中、R^{3a}は前述と同意義を示し、Xaは脱離基を示す）を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、

ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にN，N－ジメチルホルムアミド）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、４－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナー５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（DABCO）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデクー７－エン（DBU）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属重炭酸塩類（特に炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）或いはアルカリ金属水素化物類（特に水素化リチウム又は水素化ナトリウム）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至２４時間であり、好適には1時間乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

本発明の原料化合物（５）、（７）、（８）及び（１２）等は、公知であるか又は公知の方法に従って容易に製造される。｛例えば、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ，第8巻，第２７７頁（１９９８年）[Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 277 (1998)]、テトラヘドロン・レターズ，第３７巻，第６４３９頁（１９９６年）[Tetrahedron Letters, 37, 6439 (1996)]等｝。

［発明を実施するための最良の態様］

以下に、実施例及び製剤例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

尚、NMRスペクトルは、内部標準にテトラメチルシランを用い、δ値をppmで示し、結合定数はJ値（Hz）で示した（0.5Hz単位に近似した）。カップリング・パターンは、

d　：　ダブレット
dd　：　ダブルダブレット
ddd　：　ダブルダブルダブレット
dt　：　ダブルトリプレット
t　：　トリプレット
q　：　カルテット
m　：　マルチプレット
s　：　シングレット

bs　：　幅広、または形の崩れたシングレット様に観測されたシグナル

と略した。

実施例１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１）

参考例７で得られたN－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（９３８mg）をジクロロメタン（３０ml）及びエタノール（１５ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１８９mgを水１０mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０.３５ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物８４１mg（収率７７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.08 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, t, J=9.0), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1352, 1156.

実施例２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロ

ロー４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５０５）

実施例１で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（４３５ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で６．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１３％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１．００ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２４３ｍｇ（収率５９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.94 及び 2.03 (計 2H, 各 m), 2.19 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.61 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1348, 1155.

実施例３

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２）

参考例１３で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１２４０ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で７時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２４３ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４１ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液

を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物８０７ｍｇ（収率５６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.92-2.08 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.36 及び 3.50 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1155.

実施例４

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５０６）

実施例３で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（４００ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１．００ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３２４ｍｇ（収率８５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.5), 1.98 (2H, m), 2.18 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.62 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72

(1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1676, 1348, 1154.

実施例5

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号３）

参考例１７で得られたN－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１１７１ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２２４ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４２ｍｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物９０４ｍｇ（収率６７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.28 (6H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.18-2.36 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.22-3.52 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66及び4.95 (計 1H, 各m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例6

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル

酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５０７）

実施例５で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（６１５ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１．００ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４３３ｍｇ（収率７４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (6H, d, J=6.5), 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.90-3.40 (5H, m), 3.99 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1677, 1344, 1151.

実施例７

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号４）

参考例２１で得られたＮ－［４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１１７７ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２１９ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４１ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶

媒：２７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物７４２ｍｇ（収率５５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.32 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.35-3.58 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 及び 4.88 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例８

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（1－ブチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］スルファモイル酢酸 2塩酸塩　（例示化合物番号５０８）

実施例７で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（1－ブチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（６００ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１．００ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４５０ｍｇ（収率７８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 0.90 (3H, t, J=7.5), 1.31 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 4.03 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.64 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1676, 1347, 1153.

実施例９

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号５）

参考例２５で得られたN－［４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１５３１mg）をジクロロメタン（３０ml）及びエタノール（１５ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２３３mgを水１０mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４０ml）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物９３１mg（収率５３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.05 (2H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.24-3.44 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.31 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.59 及び 4.88 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1155.

実施例１０

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸

２塩酸塩　（例示化合物番号５０９）

実施例９で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（７３１ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（３０ｍｌ）に溶解し、６０℃で６．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１．００ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物５４７ｍｇ（収率８７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.61 及び 4.83 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1349, 1154.

実施例１１

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号６）

参考例２９で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１０１３ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１７４ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３３ｍｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキ

サン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物７８８ｍｇ（収率６８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.12 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.02-3.18 (4H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.49 及び 3.62 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 及び 4.91 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.38 (6H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例１２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５１０）

実施例１１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（５８８ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（３０ｍｌ）に溶解し、６０℃で６．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１．００ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４０５ｍｇ（収率７２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 2.02 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 3.07 (4H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.39 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1349, 1154.

実施例１３

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号７）

参考例３３で得られたN－［３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１４４０mg）をジクロロメタン（１８ml）及びエタノール（１８ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（３０ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２３３mgを水１０mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４９ml）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：６０％アセトニトリル／水）で精製することにより、無定形固体９２４mgを得た。この固体２５４mgをエタノール（６ml）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（０．３１ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２７８mg（収率６１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.93-2.14 (2H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 3.17-3.94 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.21 (1H, m), 7.28-7.64 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例１４

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロ

ロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号５１１）

実施例１３で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（６７６ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（９ｍｌ）及びジオキサン（３ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、８０℃で６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：４０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３８５ｍｇ（収率５３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.88-2.08 (2H, m), 2.10-2.32 (2H, m), 3.04-3.91 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.11 (1H, m), 7.26-7.49 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1349, 1155.

実施例１５

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号８）

参考例３７で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１７００ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で７時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２２７ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４２ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ 塩

化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物９５０ｍｇ（収率４８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.84-2.32 (4H, m), 2.90-3.68 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.30 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 及び 4.84 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1742, 1675, 1353, 1156.

実施例１６

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－カルボキシメチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５１２）

実施例１５で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（８１０ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（３０ｍｌ）に溶解し、６０℃で１５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物５８１ｍｇ（収率７６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.91-2.07 (2H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 3.00-3.90 (4H, m), 4.16 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 及び 4.84 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.72 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1676, 1348, 1155.

実施例１７

N－［４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル　塩酸塩　（例示化合物番号９）

参考例３９で得られたN－［４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（７３３mg）をジクロロメタン（３０ml）及びエタノール（１５ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１７５mgを水１０mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０.２２ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４８８mg（収率６４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.55 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.01 (3H, s), 3.28-3.44 (2H, m), 3.56-3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1677, 1354, 1157.

実施例１８

N－［４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸

塩酸塩　（例示化合物番号５１３）

実施例１７で得られたＮ－［４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル　塩酸塩（３５２ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で６時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（０．５０ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１０９ｍｇ（収率３２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.54 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.00 (3H, s), 3.30-3.70 (4H, m), 3.83 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.71 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.53 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.48 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52 (1H, t, J=8.0), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=2.5), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1682, 1345, 1152.

実施例１９

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　塩酸塩　（例示化合物番号１０）

参考例４３で得られたＮ－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１０１５ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１９４ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３６ｍｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ

塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物７３７ｍｇ（収率６６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.58 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1352, 1156.

実施例２０

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸　塩酸塩　（例示化合物番号５１４）

実施例１９で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　塩酸塩（６００ｍｇ）を３N 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水及びジオキサン（１滴）に懸濁し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４６６ｍｇ（収率８１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.48-1.58 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.67 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1676, 1348, 1155.

実施例２１

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　塩酸塩　（例示化合物番号１１）

参考例４７で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（８３５ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１５０ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．１９ｍｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：４０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物６８５ｍｇ（収率７５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.22 (2H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1677, 1346, 1156.

実施例２２

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　塩酸塩　（例示化合物番号５１５）

実施例２１で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）

フェニル］スルファモイル酢酸エチル　塩酸塩（５０２ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）及びジオキサン（５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、６０℃で５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５〜５０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物３４６ｍｇ（収率７２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.20 (2H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.44 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.63 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1679, 1344, 1155.

実施例２３

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１２）

参考例５１で得られたＮ－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１０９５ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１９７ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３７ｍｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：５０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物５３３ｍｇ（収率４２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.84 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 3.68-3.79 (2H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=9.0), 7.32-7.44 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=4.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1353, 1155.

実施例２４

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５１６）

実施例２３で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（５３３mg）を３N 塩酸（３０ml）に溶解し、６０℃で６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３０～５０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４２７mg（収率８４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.71-1.82 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.89 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.30-7.40 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, J=6.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1349, 1155.

実施例２５

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１３）

参考例５５で得られたN－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（４９０ｍｇ）をジクロロメタン（１５ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（９ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（７９ｍｇを水３ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．１７ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：４０％アセトニトリル／水）で精製することにより、無定形固体３０６ｍｇを得た。この固体４４ｍｇをエタノール（4ｍｌ）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（０．０５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４７ｍｇ（収率５８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.69-1.82 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, dd, J=9.0, 5.0), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.15 (1H, d, J=5.0), 8.48 (1H, d, J=2.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1352, 1155.

実施例２６

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５１７）

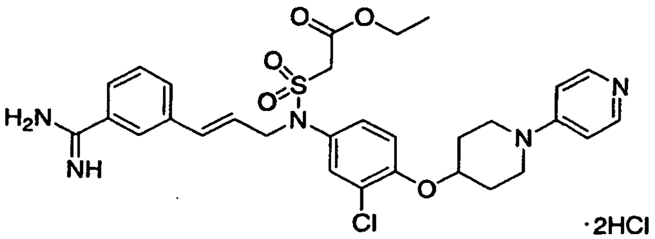
実施例２５で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（２４７ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（１２ｍｌ）に溶解し、６０℃で４時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４２７ｍｇ（収率８４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.69-1.81 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, dd, J=9.0, 5.5), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 8.15 (1H, d, J=5.5), 8.48 (1H, d, J=2.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1348, 1154.

実施例２７

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１４）



参考例５９で得られたＮ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロ

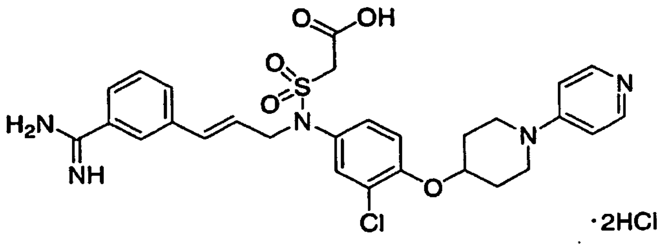
ペニル］スルファモイル酢酸エチル（６３７ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で５．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１１５ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．２１ｍｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４５６ｍｇ（収率６２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (2H, J=7.5), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1352, 1155.

実施例２８

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５１８）



実施例２７で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニ

ル〕－N－〔3－クロロ－4－〔1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（315mg）を3N 塩酸（20ml）に溶解し、60℃で8時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（0.50ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物286mg（収率95％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.70-1.80 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22 (2H, d, J=7.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1347, 1154.

実施例29

N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔3－クロロ－4－〔1－（2－ピリミジル）ピペリジン－4－イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号15）

参考例63で得られたN－〔3－クロロ－4－〔1－（2－ピリミジル）ピペリジン－4－イルオキシ〕フェニル〕－N－〔3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕スルファモイル酢酸エチル（1590mg）をジクロロメタン（30ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（285mgを水10mlに溶解）及び28％アンモニア水（0.53ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：27％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に

付すことにより、標記化合物１２８０ｍｇ（収率７０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.58-1.68 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.63 (1H, t, J=4.5), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=4.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1676, 1348, 1151.

実施例３０

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５１９）

実施例２９で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（８００ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（４０ｍｌ）に溶解し、６０℃で９時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３５～５０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物６７３ｍｇ（収率８８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.68 (1H, t, J=5.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.40 (2H, J=5.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1345, 1154.

実施例３１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　３塩酸塩　（例示化合物番号１６）

参考例６７で得られたN－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（９４５mg）をジクロロメタン（３０ml）及びエタノール（１５ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１６６mgを水１０mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３１ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３２８mg（収率２９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (2H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.33 及び 3.46 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.89 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.36-8.48 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=4.5), 8.96 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1674, 1350, 1154.

実施例３２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　３塩酸塩　（例示化合物番号５２０）

実施例３１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニ

ル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　３塩酸塩（１７５ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、６０℃で８時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５～２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物７４ｍｇ（収率４４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.97-2.12 (2H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.33 及び 3.46 (計 2H, 各 m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.48-4.56 (2H, m), 4.62 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.83-7.93 (2H, m), 8.60 (1H, m), 8.86 (1H, d, J=5.0), 9.06 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1347, 1155.

実施例３３

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　３塩酸塩　（例示化合物番号１７）

参考例７２で得られたＮ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（９７１ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１７１ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３２ｍｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０～３５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無

定形固体を１Ｎ 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物５８０ｍｇ（収率４９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.98-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.32 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.44-4.56 (2H, m), 4.62 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.00 (2H, m), 8.82 (2H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1351, 1155.

実施例３４

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　３塩酸塩　（例示化合物番号５２１）

実施例３３で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　３塩酸塩（４４０ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、６０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０～２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物１５５ｍｇ（収率３７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.97-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.32 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.56 (2H, m), 4.61 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.18 (2H, m), 8.91 (2H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1347, 1154.

実施例３５

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　３塩酸塩　（例示化合物番号１８）

参考例７７で得られたＮ－［３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１７２７ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２９６ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．７２ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５～３０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物９４４ｍｇ（収率４５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.12 (2H, m), 2.21-2.33 (2H, m), 3.10-3.70 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.26 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1674, 1350, 1154.

実施例３６

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロ

ロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　３塩酸塩　（例示化合物番号５２２）

実施例３５で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　３塩酸塩（４００ｍｇ）を３Ｎ塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２０１ｍｇ（収率５２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 2.00-2.12 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.50-7.58 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58-7.66 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.07 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=4.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1730, 1675, 1347, 1154.

実施例３７

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１９）

参考例８１で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．３０ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．２４ｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモ

ニア水（０．４５ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解し、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物１．２０ｇ（収率８０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.47-1.60 (2H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.16-2.36 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.32-3.55 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 及び 4.92 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68-7.76 (2H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1674, 1354, 1156.

実施例３８

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２３）

実施例３７で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（７９０ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物５２２ｍｇ（収率６９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.48-1.63 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.93-2.10 (4H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.91-3.13 (2H, m), 3.20-3.59 (3H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 及び 4.91 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1348, 1155.

実施例３９

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２０）

参考例８９で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１１００ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２４０ｍｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．５４ｍｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（０．４０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物４２０ｍｇ（収率３３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.85 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.75 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

実施例４０

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２４）

実施例３９で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（２６０ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物２２０ｍｇ（収率８９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676.

実施例４１

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２１）

参考例９５で得られたＮ－［３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（６００ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、塩化アン

モニウム水溶液（１３０ｍｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．２９ｍｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．２０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１４０ｍｇ（収率２０％）を黄色無定形固体として得た。

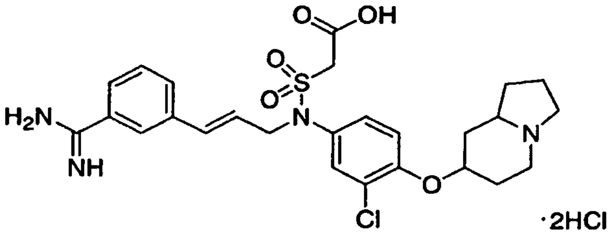
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.60-2.35 (8H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.98 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

実施例４２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩

（例示化合物番号５２５）



実施例４１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（１３０ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（１５ｍｌ）に溶解し、６０℃で３時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得

られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１１０ｍｇ（収率８８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.60-2.35 (8H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.50 (3H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.99 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675.

実施例４３

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号５７）

参考例９９で得られたＮ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（５７０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１４０ｍｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３１ｍｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１７．５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．２２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１５０ｍｇ（収率２２％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.50-4.60 及び 4.70-4.80 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.00-7.10 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674.

実施例４４

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５６１）

実施例４３で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（２５０mg）を３N 塩酸（３０ml）に溶解し、６０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１６０mg（収率５８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.80-1.95 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.70-2.80 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.53 及び 4.74 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) 1733, 1676.

実施例４５

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号８５）

参考例１０４で得られたN－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチ

ルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１２９８ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２４６ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３２ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１１１５ｍｇ（収率７４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.91 及び 2.06 (計 2H, 各 m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.73 (3H, m), 2.87 及び 3.50 (計 2H, 各 m), 3.37 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, m), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.74 及び 5.00 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.39 及び 7.45 (計 1H, 各 d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.74 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1676, 1353, 1155.

実施例４６

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５８９）

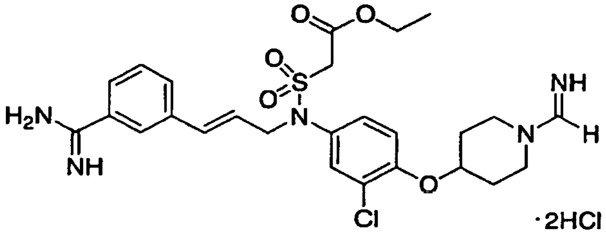
実施例４５で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（８０３ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で８時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物６０７ｍｇ（収率７９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.93 及び 2.17 (計 2H, 各 m), 2.28 及び 2.39 (計 2H, 各 m), 2.90 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.47 及び 3.60 (計 2H, 各 m), 4.12 (2H, s), 4.55 (2H, d, J=6.5), 5.00 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 及び 7.36 (計 1H, 各 m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=8.0) 7.71 (1H, d, J=8.0) 7.72-7.80 (2H, m), 7.80 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1350, 1154.

実施例４７

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2.塩酸塩　（例示化合物番号２２）



（a）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

参考例７０で得られたN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１２００ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２０８ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４０ｍｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack

ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．５０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物６６２ｍｇ（収率５６％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.88 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.78 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, d, J=9.5), 7.41 (1H, dd, J=9.5, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

（ｂ） N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

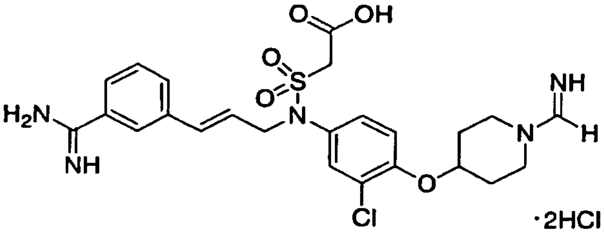
実施例４７（ａ）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．７９ｇ）をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、室温でエチルホルムイミデート塩酸塩（０．２９ｇ）及びトリエチルアミン（０．７２ｍｌ）を加えた後、同温で１６時間放置した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（１０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．５０ｇ（収率６１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.87 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1702, 1675, 1351, 1155.

実施例４８

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２６）



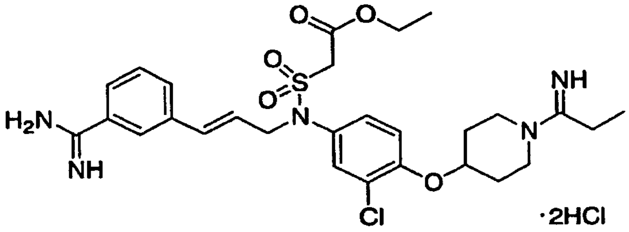
実施例４７（b）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．３５g）を３N 塩酸（１５ml）に溶解し、６０℃で４．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（３ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．１７g（収率５２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.73-1.87 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.57-3.79 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1703, 1675, 1347, 1154.

実施例４９

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（１－イミノプロピル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２３）



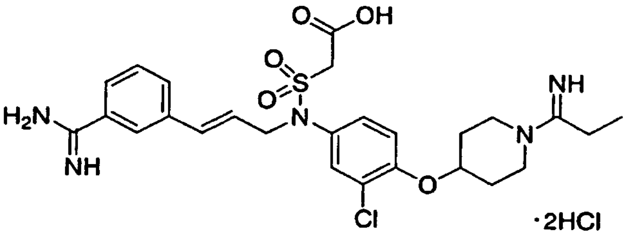
実施例４７（a）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．７７g）をエタノール（２５ml）に溶解し、室温で、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、第９８巻、第５６７頁（１９７６年）[J. Amer. Chem. Soc., 98, 567 (1976)]に記載の方法に従いプロピオニトリルより合成されたエチルプロピオンイミデート 塩酸塩（０．５４g）及びトリエチルアミン（０．８８ml）を加えた後、同温で２２時間放置した。反応の進行が遅いため、エチルプロピオンイミデート 塩酸塩（０．１８g）及びトリエチルアミン（０．３５ml）を加え、室温でさらに４．５時間撹拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液（１０ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ml）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（２ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．５７g（収率６７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.74-1.83 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.61 (2H, q, J=7.5), 3.58-3.77 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.89 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=15.5, 5.5), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1619, 1352, 1157.

実施例５０

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（１－イミノプロピル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２７）



実施例４９で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（１－イミノプロピル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．４２g）を３N 塩酸（１５ml）に溶解し、６０℃で６．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１８％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（３ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．３７g（収率９３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.71-1.87 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.63 (2H, q, J=7.5), 3.59-3.81 (4H, m), 4.30 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.76 (2H, m), 7.94 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1671, 1620, 1349, 1156.

実施例５１

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－イミノフェニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２４）

実施例４７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．６９ｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、エチルベンズイミデート　塩酸塩（０．６３ｇ）及びトリエチルアミン（０．９４ｍｌ）を加え、６０℃で２．５時間攪拌した後、室温で１６．５時間放置した。さらに６０℃で１１．５時間攪拌した後、室温で６０．５時間放置した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．３６ｇ（収率４５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.81 (1H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 3.30-3.51 (2H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (1H, d, J=6.0), 4.83-4.88 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.73 (9H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1605, 1353, 1156.

実施例５２

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－イミノフェニルメチルピペリジン－４－イルオキシ］－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２８）

実施例５１で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニ

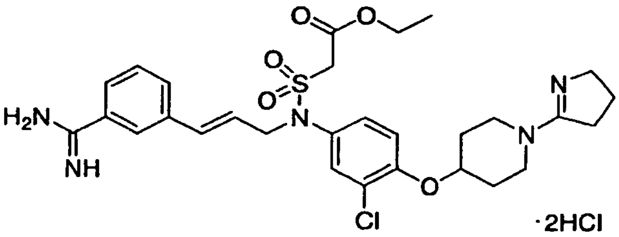
ル］－Ｎ－［４－（１－イミノフェニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．２５ｇ）を３Ｎ 塩酸（１２ｍｌ）に溶解し、６０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（３ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２１ｇ（収率８９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.70-1.78 (1H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.28-3.50 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.0), 4.82-4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.71 (9H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1673, 1605, 1349, 1155.

実施例５３

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２５）



実施例４７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．７５ｇ）をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナシ

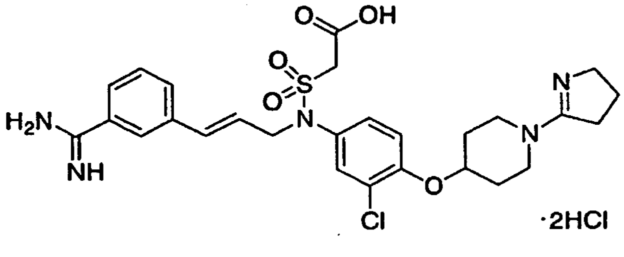
ョナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２H－ピロール（０．２５g）及びトリエチルアミン（０．６９ml）を加え、同温で１０時間撹拌した後、８４時間放置した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液（１０ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ml）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（２ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．５２g（収率６２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.91 (6H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.74 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1672, 1352, 1156.

実施例５４

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２９）



実施例５３で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）

ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．３６ｇ）を３Ｎ 塩酸（１５ｍｌ）に溶解し、６０℃で６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５～１８％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（３ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．３２ｇ（収率９０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.73-1.88 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.88 (6H, m), 4.30 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.71-7.76 (2H, m), 7.93 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1672, 1350, 1155.

実施例５５

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２６）

実施例４７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．８１ｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン－２－オンより合成された６－エトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．３３ｇ）及びトリエチルアミン（０．７４ｍｌ）を加え、３５℃で３．５時間撹拌した後、室温で１１時間放置し、さらに４５℃で２４時間撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２３％アセトニトリ

ル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２１ｇ（収率２３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.80 (6H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.66-2.72 (2H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 3.49-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.59 (2H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1354, 1155.

実施例５６

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５３０）

実施例５５で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．２８ｇ）を３Ｎ 塩酸（１２ｍｌ）に溶解し、６０℃で５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１８％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（３ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．１９ｇ（収率７１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.64-1.81 (6H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.67-2.72 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.55-3.78 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.59 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675, 1637, 1352, 1156.

実施例５７

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２７）

実施例４７（a）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．７５g）をエタノール（２５ml）に溶解し、室温で、７－メトキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン（０．３９g）及びトリエチルアミン（０．８５ml）を加え、同温で７時間攪拌した後、１５時間放置した。反応の進行が遅いため、７－メトキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン（０．２２g）及びトリエチルアミン（０．５１ml）を加え、４５℃で１２時間攪拌した後、室温で１１時間放置し、さらに４５℃で１０時間攪拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液（５ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ml）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（２ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．３０g（収率３５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.63 (4H, m), 1.68-1.81 (4H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 3.62-3.91 (4H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52- 7.59 (2H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1628, 1353, 1156.

実施例５８

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－アゼピン－7－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号531）

実施例57で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－アゼピン－7－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（0．24g）を3N 塩酸（10ml）に溶解し、60℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：18％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸（3ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0．18g（収率76％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.52-1.62 (4H, m), 1.67-1.82 (4H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.63-3.91 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.61 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s)；

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675, 1628, 1351, 1156.

実施例59

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号81）

（a）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩

参考例108で得られたN－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－

イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．４６ｇ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）及びエタノール（２５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を１時間通じた後、密栓をして室温で８時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（４０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．３０ｇを水１５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．５８ｍｌ）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製することにより、標記化合物０．９８ｇ（収率６８％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.66 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=8.5), 7.39 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

（ｂ） Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

実施例５９（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．５２ｇ）をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．２６ｇ）及びトリエチルアミン（０．６０ｍｌ）を加え、同温で２９時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール

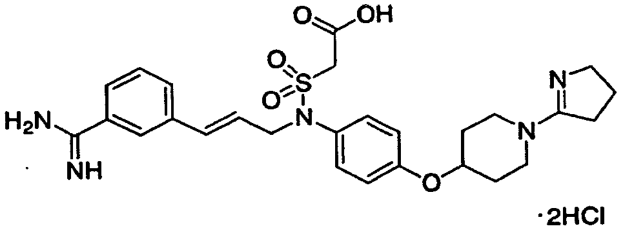
（４０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．７５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．４３ｇ（収率７７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.87 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.67-4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1349, 1157.

実施例６０

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５８５）



実施例５９（ｂ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．３８ｇ）を３Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（３ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２１ｇ（収率５９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.13 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.72 (5H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.54 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71(2H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s)；

IR (KBr, cm^{-1})：1733, 1672, 1347, 1155.

実施例６１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物８２）

実施例５９（ａ）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．５０ｇ）をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン－２－オンより合成された６－エトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．３１ｇ）及びトリエチルアミン（０．６０ｍｌ）を加え、同温で４日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２７ｇ（収率４７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.23 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.78 (6H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5), 4.68-4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=7.7Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s)；

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

実施例６２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５８６）

実施例６１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．７６g）を３N 塩酸（１５ml）に溶解し、６０℃で６時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（５ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．６０g（収率８３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.78 (6H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.68-2.71 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.73 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1674, 1637, 1348, 1156.

実施例６３

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号８３）

実施例５９（a）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．５１g）をエタノール（５ml）に溶解し、室温で、７－メ

トキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン（０．３４ｇ）及びトリエチルアミン（０．６０ｍｌ）を加え、同温で１８時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．１４ｇ（収率２４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.76 (8H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.70-4.76 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1674, 1629, 1351, 1158.

実施例６４

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５８７）

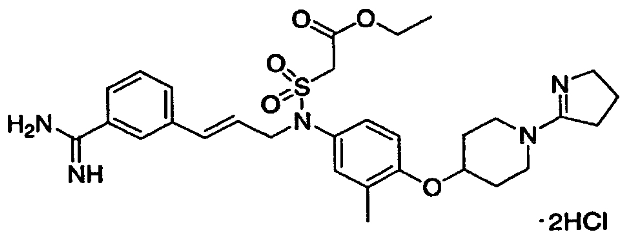
実施例６３で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．９６ｇ）を３Ｎ 塩酸（２５ｍｌ）に溶解し、６０℃で６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（５ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．５４ｇ（収率５９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.53-1.64 (4H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.86-2.88 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 3.78-3.97 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.69-4.75 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.40 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=7.5), 7.69-7.72 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1677, 1629, 1344, 1154.

実施例６５

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号５３）



（ａ）　Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

参考例１１２で得られたＮ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．９０ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）及びエタノール（４０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（４５ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．３４ｇを水１５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．６４ｍｌ）を加えた後、室温で１３時間放置した。反応液に４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ塩化水素酢酸エチル溶液（１ｍｌ）を加

えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１．３６ｇ（収率７３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

（ｂ）　Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

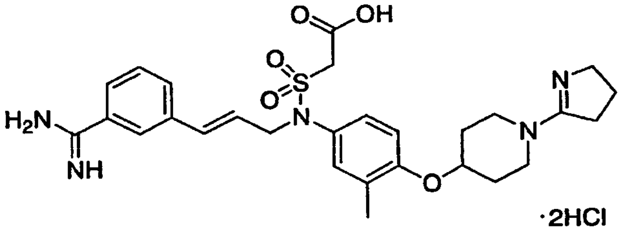
実施例６５（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（７００ｍｇ）をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（４０５ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．５７ｍｌ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製することにより、無定形固体５６５ｍｇを得た。この固体１５１ｍｇをエタノール（４ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物１５７ｍｇ（収率６６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.85 (2H, m), 1.98-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.81 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.07 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1350, 1157.

実施例６６

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５５７）



実施例６５（b）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（４０９mg）を４N 塩酸（１２ml）に溶解し、７０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（１０ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２６６mg（収率６０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.72-1.86 (2H, m), 1.97-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.47-3.80 (5H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.72 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1672, 1347, 1155.

実施例６７

N－〔3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル〕－N－〔3－メチル－4－〔1－（2，3，4，5－テトラヒドロピリジン－6－イル）ピペリジン－4－イルオキシ〕フェニル〕スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号５４）

実施例６５（ａ）で得られたN－〔３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル〕－N－〔３－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル〕スルファモイル酢酸エチル（７３０ｍｇ）をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン－２－オンより合成された６－エトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（４８２ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．５９ｍｌ）を加え、同温で２日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２８％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（６ｍｌ）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（０．３９ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３３１ｍｇ（収率３６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.70 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=6.0), 3.25-3.37 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

実施例６８

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－メチル－４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５５８）

実施例６７で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－メチル－４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（２６５ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、６０℃で５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（８ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２３６ｇ（収率９３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.64-1.82 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1637, 1347, 1156.

実施例６９

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－メチル－４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号５５）

実施例６５（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（６４０ｍｇ）をエタノール（１２ｍｌ）に溶解し、室温で、７－メトキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン（３４８ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．２６ｍｌ）を加え、同温で２．５日間撹拌した。反応液を減圧下濃

縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．４２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３３６ｍｇ（収率４０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.64 (4H, m), 1.68-1.82 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.77-3.88 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.28 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1628, 1351, 1157.

実施例７０

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－メチル－４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５５９）

実施例６９で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－メチル－４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（３３５ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、６０℃で５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２５８ｍｇ（収率８０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.53-1.65 (4H, m), 1.68-1.84 (4H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.44-3.53 (2H, m), 3.62-3.93 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.40 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1628, 1348, 1156.

実施例７１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１３７）

（ａ）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

参考例１１９で得られたN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（２．４０ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を２．５時間通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．５０ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（１．１０ｍｌ）を加えた後、室温で１３時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素酢酸エチル溶液（０．９０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．６０ｇ（収率２５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.00 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m)；

IR (KBr, cm^{-1})：1736, 1671, 1658.

（ｂ） Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

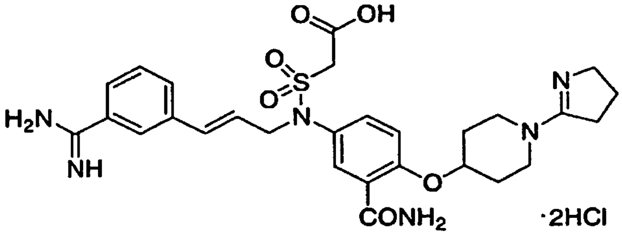
実施例７１（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（５００ｍｇ）をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（３４０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．７７ｍｌ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．５０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物４２０ｍｇ（収率６７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.87 (1H, s)；

IR (KBr, cm^{-1})：1737, 1670.

実施例７２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号６４１）



実施例７１（b）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（３８０mg）を３N 塩酸（１２ml）に溶解し、６０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１３％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（１．２ml）及び水（５ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物２４０mg（収率６５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1670.

実施例７３

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１３８）

実施例７１（a）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（５００mg）をエタノール（１５ml）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン－２－オンより合成された６－エトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（３６０mg）及びトリエチルアミン（０．７７ml）を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、６－エトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（６３０mg）及びトリエチルアミン（０．７７ml）を加え、同温で１日間撹拌した後、６－エトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（３２０mg）及びトリエチルアミン（０．３５ml）を加え、さらに同温で１日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（６ml）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（０．２５ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物２００mg（収率３１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1673.

実施例７４

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号６４２）

実施例７３で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（２００ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１３％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ塩酸（０．９ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１３７ｇ（収率７１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1674.

実施例７５

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１３９）

実施例７１（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（４００ｍｇ）をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、室温で、７－メトキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン（２８０ｍｇ）及びト

リエチルアミン（０．３１ｍｌ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、７－メトキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン（２８０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．３１ｍｌ）を加え、さらに４０℃で１２時間撹拌した後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．２０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１４０ｍｇ（収率２６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1672.

実施例７６

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩（例示化合物番号６４３）

実施例７５で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（１３０ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、６０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固

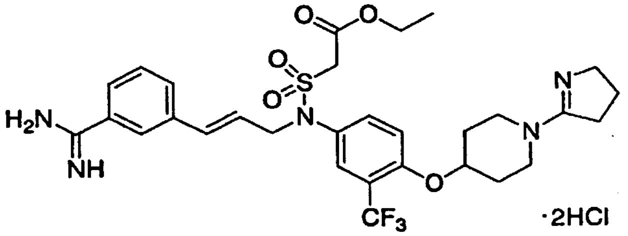
体を１Ｎ 塩酸（０．２５ｍｌ）及び水（５ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物５０ｍｇ（収率４０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.55-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1674.

実施例７７

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１０９）



（ａ）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

参考例１２２で得られたN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（２．０６ｇ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）及びエタノール（２５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を

通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（４５ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．３４ｇを水１５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．６３ｍｌ）を加えた後、室温で１２時間放置した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２．５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１．２１ｇ（収率６０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.44 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.5), 4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.73 (4H, m), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1676.

（ｂ） Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

実施例７７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（８００ｍｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（３７０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．８７ｍｌ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（１２０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．２６ｍｌ）を加え、さらに室温で４時間撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２６％アセト

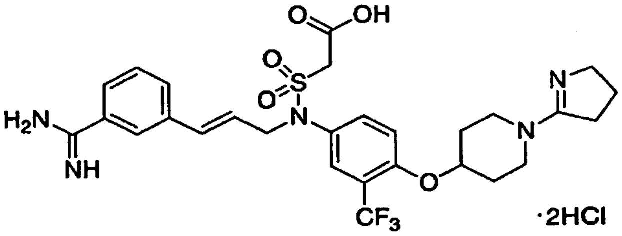
ニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物６２２ｍｇ（収率７０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.53-3.64 (4H, m), 3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1672, 1353, 1144.

実施例７８

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号６１３）



実施例７７（ｂ）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（４７１ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で５．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解

し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４０４ｍｇ（収率８９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.49-3.64 (4H, m), 3.70 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=9.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.77 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1672, 1353, 1144.

実施例７９

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１１０）

実施例７７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（９００ｍｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン－２－オンより合成された６－メトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（４８０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．９８ｍｌ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、６－エトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（４８０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．９８ｍｌ）を加え、室温で１日間撹拌した後、、さらに４０℃で１日間撹拌した。反応液に４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（２．５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４２９ｍｇ（収率４２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.85 (6H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.53-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1675, 1355, 1141.

実施例８０

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号６１４）

実施例７９で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（２９１mg）を３N 塩酸（２０ml）に溶解し、６０℃で５．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２４０mg（収率８６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.63-1.85 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.20-3.48 (2H, m), 3.52-3.76 (4H, m), 4.12 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.94 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.42 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.73-7.78 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1352, 1143.

実施例８１

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

（例示化合物番号１１１）

実施例７７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（９００ｍｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、７－メトキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン（５４０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．９８ｍｌ）を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、７－メトキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン（５４０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．９８ｍｌ）を加え、さらに室温で５時間攪拌した後、４０℃で１日間攪拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３４０ｍｇ（収率３３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm：1.22 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.67 (4H, m), 1.67-1.85 (4H, m), 2.06 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.67-3.83 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.97 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s)；

IR (KBr, cm^{-1})：1739, 1675, 1354, 1142.

実施例８２

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

（例示化合物番号６１５）

実施例８１で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（３０７ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で６．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２３％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２１８ｍｇ（収率７４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.46-1.67 (4H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.64-3.85 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.76 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1351, 1144.

実施例８３

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（５，６－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジン－３－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２８）

実施例４７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．２５ｇ）をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、室温で、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー、第１０巻、第３２３頁（１９７２年）[Indian J. Chem., 10, 323 (1972)]に記載の方法に従い３－チオモルホリンより合成された５－エトキシ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジン（０．２４ｇ）及びトリエチルアミン（０．２３ｍｌ）を加え、同温で４時間撹拌した後、４５℃

で３時間撹拌し、室温で１１時間放置した。さらに４５℃で１２時間撹拌した後、室温で１１時間放置した。反応液に４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（４ｍｌ）に溶解し、４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．０７ｇ（収率２４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.82 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.59-3.91 (8H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51- 7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1674, 1633, 1350, 1155.

実施例８４

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２，３，５，６－テトラフルオロピリジン－４－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１０４５）

実施例４７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（９３０ｍｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、２，３，５，６－テトラフルオロピリジン（０．１６ｍｌ）及びトリエチルアミン（０．６４ｍｌ）を加え、同温で５時間撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：５５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物８９３ｍｇ（収率８１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.84 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) ; 1739, 1677, 1351, 1147.

実施例８５

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２，３，５，６－テトラフルオロピリジン－４－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０６３）

実施例８４で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２，３，５，６－テトラフルオロピリジン－４－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（３５６ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）及び４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、６０℃で８．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：４０％アセトニトリル／水～アセトニトリルのみ）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３２２ｍｇ（収率９４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.72-1.84 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1678, 1346, 1147.

実施例８６

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（Ｎ－エチルホルムイミドイル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１０８１）

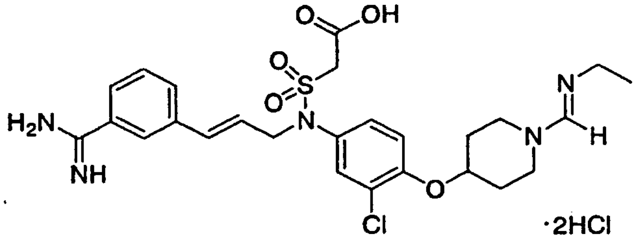
実施例４７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．３８ｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、アンゲバンテ・ケミイ、第７５巻、第７９０頁（１９６３年）[Angew. Chem., 75, 790 (1963)]に記載の方法に従いＮ－エチルホルムアミドより合成されたメチル Ｎ－エチルホルムイミデート（０．０９ｇ）及びトリエチルアミン（０．３０ｍｌ）を加えた後、同温で４６時間攪拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．１４ｇ（収率３５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.16-1.27 (6H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.51-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.5), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.79-4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52- 7.59 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=13.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1697, 1675, 1350, 1156.

実施例８７

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（Ｎ－エチルホルムイミドイル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０９９）



実施例８６で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（Ｎ－エチルホルムイミドイル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．３８ｇ）を３Ｎ塩酸（１４ｍｌ）に溶解し、６０℃で６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１８％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ塩酸（２ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２５ｇ（収率６７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.19 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 3.51-3.79 (6H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.52-7.60 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=13.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1698, 1677, 1347, 1155.

実施例８８

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１００９）

実施例４７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．７５ｇ）をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第１０巻、

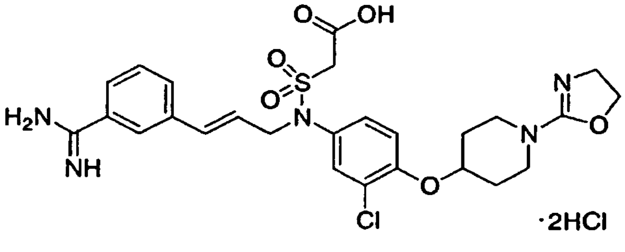
第２６４５頁（１９９９年）[Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)]に記載の方法に従い２－オキサゾリドンより合成された２－エトキシ－４，５－ジヒドロオキサゾール（０．２８ｇ）及びトリエチルアミン（０．６８ｍｌ）を加え、同温で２２時間撹拌した。反応液に４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２３％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．５６ｇ（収率６７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.76-4.85 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.87 (1H, s) ;

MS (FAB, M^+-2HCl) : 604.

実施例８９

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０２７）



実施例８８で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．２

９ｇ）を３Ｎ 塩酸（１２ｍｌ）に溶解し、６０℃で１０時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（２ｍｌ）に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．２３ｇ（収率８２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.76-1.87 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.77-4.84 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1685, 1349, 1155.

実施例９０

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１１１７）

参考例１２６で得られたＮ－［３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．３０ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）及びエタノール（３５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で３．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．４０ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．９０ｍｌ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（１．４０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１．０７ｇ（収率７０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.94 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

実施例９１

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１１３５）

実施例９０で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（７００ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（３．３ｍｌ）及び水（１０ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物５８０ｍｇ（収率８６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.93 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.83 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675.

実施例９２

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－アゾニン－９－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１１７１）

実施例４７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．７８ｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル．、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いアゾナン－２－オンより合成された９－メトキシ－３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－アゾニン（０．８０ｇ）及びトリエチルアミン（０．７１ｍｌ）を加えた後、同温で１８時間撹拌した。反応の進行が遅いため、９－メトキシ－３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－アゾニン（０．２９ｇ）及びトリエチルアミン（０．５３ｍｌ）を加え、さらに７２時間撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－アゾニン－９－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩及び不純物の混合物０．２８ｇを無色無定形固体として得た。

次いで、この混合物を３Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、５０℃で６時間撹拌した後、室温で６１時間放置し、５０℃でさらに７時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２３％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（２ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．０９ｇ（収率５８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.38-1.81 (12H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1675, 1627, 1352, 1156.

実施例９３

N－［3－（3－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１０１１）

実施例５９（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（５３３mg）をエタノール（１０ml）に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第１０巻、第２６４５頁（１９９９年）[Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)]に記載の方法に従い２－オキサゾリドンより合成された２－エトキシ－４，５－ジヒドロオキサゾール（２３５mg）及びトリエチルアミン（０．４３ml）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ml）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（０．３６ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物２７８mg（収率４７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.66-1.80 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.62-3.82 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

MS (FAB, M+-2HCl) : 570.

実施例９４

N－［3－（3－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニ

ル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０２９）

実施例９３で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（２７２ｍｇ）を３Ｎ塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、６０℃で５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（４ｍｌ）に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物２０９ｍｇ（収率８０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.81 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 3.43-3.62 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1687, 1346, 1156.

実施例９７

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１４６２）

（ａ）　Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１３１で得られたＮ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．４１ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）及びエタノール（２５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓

をして室温で１０時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（３０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．２５ｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４７ｍｌ）を加えた後、室温で８時間放置した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製することにより、標記化合物１．００ｇ（収率７５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=16.5), 4.65 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=39.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.40 (2H, d, J=9.5), 7.56 (1H, d, J=8.0), 7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s).

（ｂ） Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩

実施例９７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．２７ｇ）をエタノール（５０ｍｌ）に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．７３ｇ）及びトリエチルアミン（２．１０ｍｌ）を加え、同温で４時間攪拌した後、５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．７３ｇ）及びトリエチルアミン（２．１０ｍｌ）を加え、さらに一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．８０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．６０ｇ（収率３７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.82 (2H, m), 2.02-2.13 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.47-3.53 (1H, m), 3.58-3.73 (4H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.82 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1354, 1161.

実施例９８

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Z）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１４８４）

実施例９７（b）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Z）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．４７g）を３N 塩酸（２０ml）に溶解し、７０℃で２．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（２．５ml）に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．３９g（収率８６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.68-1.81 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.44-3.74 (6H, m), 4.23 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1352, 1158.

実施例９９

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Z）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例

示化合物番号１４７２）

（ａ）　Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１３２で得られたＮ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（４．３０ｇ）をジクロロメタン（３５ｍｌ）及びエタノール（３５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（３０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．８０ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（１．８０ｍｌ）を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製することにより標記化合物２．２０ｇ（収率５８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.96 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.81 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=38.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.57-7.71 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, s).

（ｂ）　Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

実施例９９（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．２０ｇ）をエタノール（４０ｍｌ）

に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２H－ピロール（０．６４g）及びトリエチルアミン（１．８０ml）を加え、同温で１時間撹拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（５ml）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（１．６０ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．４０g（収率２６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.88 (6H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74-7.82 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1669, 1354, 1156.

実施例１００

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Z）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１４９４）

実施例９９（b）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Z）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（０．２７g）を３N 塩酸（２０ml）に溶解し、７０℃で２．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（１．２ml）に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．２０g（収率７７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.73 (5H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.71 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1352, 1156.

実施例１０１

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　2塩酸塩　（例示化合物番号１３８４）

（a）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］メタンスルホンアミド　2塩酸塩

参考例１３４で得られたN－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］メタンスルホンアミド（１．０１ｇ）をジクロロメタン（７．５ｍｌ）及びエタノール（７．５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．２４ｇを水３ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４３ｍｌ）を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール（１０ｍｌ）及び４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、再び減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．９５ｇ（収率９８％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.87-1.97 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.14-3.25 (2H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (1H, d, J=9.0), 7.48-7.59 (2H, m), 7.68-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, s);

（b）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　2塩酸塩

実施例１０１（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］メタンスルホンアミド　2塩酸塩（0．95g）をエタノール（15ml）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁（1992年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2－ピロリジノンより合成された5－メトキシ－3，4－ジヒドロ－2H－ピロール（0．52g）及びトリエチルアミン（1．20ml）を加え、同温で一晩放置した後、5－メトキシ－3，4－ジヒドロ－2H－ピロール（0．17g）及びトリエチルアミン（0．24ml）を加え、さらに6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール（10ml）及び4N 塩化水素ジオキサン溶液（4ml）を加えた後、再び減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：10%アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を1N 塩酸（5ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0．67g（収率63%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm：1.79-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.99 (2H, t, J=8.0), 3.37 (3H, s), 3.41-3.58 (4H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, s)；

IR (KBr, cm^{-1})：1669, 1334, 1151.

実施例１０２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］エタンスルホンアミド　２塩酸塩　（例示化合物番号１４０６）

（a）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド　２塩酸塩

参考例１３５で得られたN－［４－（１－t－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］エタンスルホンアミド（１．０８g）をジクロロメタン（８ml）及びエタノール（８ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（１６ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．２６gを水３mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４６ml）を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール（１０ml）及び４N 塩化水素ジオキサン溶液（２ml）を加えた後、再び減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ml）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（２ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．６８g（収率６４％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.5), 1.86-1.94 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.13-3.23 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.77 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.20 (1H, d, J=9.0), 7.46-7.75 (5H, m), 7.87 (1H, s).

（b）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３

－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］エタンスルホンアミド　２塩酸塩

実施例１０２（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド　２塩酸塩（０．６８ｇ）をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．３６ｇ）及びトリエチルアミン（０．８５ｍｌ）を加え、同温で一晩放置した後、５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．１９ｇ）及びトリエチルアミン（０．３４ｍｌ）を加え、さらに５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール（１０ｍｌ）及び４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（４ｍｌ）を加えた後、再び減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（８ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．５６ｇ（収率７３％）を淡茶色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.5), 1.79-1.91 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=7.0), 3.21 (2H, q, J=7.5), 3.47-3.73 (5H, m), 3.90 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1671, 1331, 1146.

実施例１０３

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩　（例示化合物番号１２１１）

実施例１０１（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－

プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］メタンスルホンアミド（０．３２ｇ）をメタノール（１５ｍｌ）に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル．オブ・オーガニック・ケミストリー、第１０巻、第２６４５頁（１９９９年）[Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)]に記載の方法に従い２－オキサゾリドンより合成された２－エトキシ－４，５－ジヒドロオキサゾール（０．２１ｇ）及びトリエチルアミン（０．５６ｍｌ）を加え、同温で２時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（2.０ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．１１ｇ（収率２６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm : 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.47-3.88 (6H, m), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.76-4.85 (3H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1686, 1334, 1151.

実施例１０４

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロチアゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩　（例示化合物番号１２６９）

実施例１０１（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］メタンスルホンアミド（０．３２ｇ）をテトラヒドロフラン（３ｍｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍｌ）及び水（３ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、２－クロロイソチオシアネート（０．０５ｍｌ）及びトリエチルアミン（０．０７ｍｌ）を加え、室温で１．５時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１．２ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させるこ

とにより、標記化合物０．１５ｇ（収率５９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.52-3.63 (3H, m), 3.68-3.82 (2H, m), 3.91-4.02 (3H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.68-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1673, 1632, 1333, 1151.

実施例１０５

N－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－［３－（エトキシカルボニルアミノ）（イミノ）メチルフェニル］－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

４－ニトロフェノール（１．００ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル（０．７０ｍｌ）及びピリジン（０．７０ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水、飽和硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、４－ニトロフェニル炭酸エチル１．４４ｇ（収率９５％）を白色固体として得た。

実施例１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－メチルピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．４２ｇ）を水（５ｍｌ）に溶解し、４－ニトロフェニル炭酸エチルのジクロロメタン溶液（０．１４ｇをジクロロメタン５ｍｌに溶解）及び炭酸水素ナトリウム（０．１１ｇ）を加えた後、室温で３時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／エタノール＝１／１）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、１N 塩酸（１．４ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、

凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．３６ｇ（収率７８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.07 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1742, 1674, 1354, 1157.

実施例１０６

N－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－［３－（イミノ）（４－メトキシフェノキシカルボニルアミノ）メチルフェニル］－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

４－メトキシフェノール（１．００ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロギ酸４－メトキシフェニル（１．２５ｍｌ）及びピリジン（０．７２ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮乾固させることにより、二炭酸ビス（４－メトキシフェニル）２．３７ｇ（収率定量的）を白色固体として得た。

実施例１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－メチルピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．５０ｇ）を水（１０ｍｌ）に溶解し、二炭酸ビス（４－メトキシフェニル）のジクロロメタン溶液（０．２２ｇをジクロロメタン１０ｍｌに溶解）及び炭酸水素ナトリウム（０．１４ｇ）を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水及び炭酸水素ナトリウムを加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン

／エタノール＝５／２）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、１Ｎ 塩酸（１．６ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．４２ｇ（収率６７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.93 (1H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.76 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.60 及び 4.85 (計 1H, 各 m), 6.39 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.99 (2H, d, J=9.0), 7.17 (2H, d, J=9.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.51 (1H, t, J=7.5), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.80 (1H, d, J=7.5), 7.97 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1671, 1354, 1161.

実施例１０７

Ｎ－［３－［３－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）（イミノ）メチルフェニル］－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

実施例１で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－メチルピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．４３ｇ）を水（１０ｍｌ）に溶解し、二炭酸ジ（ｔ－ブチル）のジクロロメタン溶液（０．１５ｇをジクロロメタン１０ｍｌに溶解）及び炭酸水素ナトリウム（０．１２ｇ）を加えた後、室温で５時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／エタノール＝５／１）で精製することにより、標記化合物０．３６ｇ（収率８１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.54 (9H, s), 1.87-1.96 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.39 (2H, m), 2.68 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, m), 7.34 (1H, t, J=8.0), 7.45 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1655, 1365, 1163.

実施例１０８

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－［３－（４－フルオロフェノキシカルボニルアミノ）（イミノ）メチルフェニル］－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

４－フルオロフェノール（２．００ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロギ酸４－フルオロフェニルのジクロロメタン溶液（２．３５ｍｌをジクロロメタン５ｍｌに溶解）及びピリジン（１．５９ｍｌ）を滴下した後、室温で１．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、二炭酸ビス（４－フルオロフェニル）４．２５ｇ（収率９５％）を白色固体として得た。

実施例１で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－メチルピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．５０ｇ）を水（１０ｍｌ）に溶解し、二炭酸ビス（４－フルオロフェニル）のジクロロメタン溶液（０．２０ｇをジクロロメタン１０ｍｌに溶解）及び炭酸水素ナトリウム（０．２０ｇ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／エタノール＝１／１）で精製することにより、標記化合物０．４７ｇ（収率８５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.35 (2H, m), 2.66 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.26 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.47 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.08 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1668, 1355, 1162.

実施例１０９

N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－［３－（エトキシカルボニルアミノ）（イミノ）メチルフェニル］－２－（Ｅ）－プロペニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩

実施例１０１（ｂ）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩（０．２３ｇ）をジクロロメタン（４．５ｍｌ）及びN，N－ジメチルホルムアミド（１．５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、実施例１０５で得られた４－ニトロフェニル炭酸エチル（０．１０ｇ）及びトリエチルアミン（０．１６ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５０／０～４７／３）で精製した。得られた油状物質をエタノール（２ｍｌ）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体をジクロロメタンを加えた後、１N 塩酸で抽出し、水層を減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２０ｇ（収率８４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=7.5), 3.06 (3H, s), 3.47-3.73 (4H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.69 (3H, m), 7.73-

7.78 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1754, 1667, 1334, 1151.

実施例１１０

N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－［３－（イミノ）（ピバロイルアミノ）メチルフェニル］－２－（E）－プロペニル］メタンスルホンアミド

実施例１０１（b）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩（０．２０g）をジクロロメタン（２．５ml）及びアセトニトリル（２．５ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、ピバリン酸４－ニトロフェニル（０．０９g）及びトリエチルアミン（０．２３ml）を加えた後、室温で４時間撹拌した。反応液にジクロロメタンを加えた後、１N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５０／０～４７／３）で精製することにより、標記化合物０．１７g（収率８６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.28 (9H, s), 1.78-1.88 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=8.0), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.67-3.76 (4H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 4.67 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.52 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, t, J=8.0), 7.45 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.82-7.88 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=2.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1339, 1153.

実施例１１１

N－［３－［３－（ベンゾイルアミノ）（イミノ）メチルフェニル］－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロ

ール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド

実施例１０１（ｂ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩（０．３０ｇ）をジクロロメタン（４ｍｌ）及びアセトニトリル（４ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、安息香酸４－ニトロフェニル（０．１５ｇ）及びトリエチルアミン（０．２８ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、０．５Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５０／０～４７／３）で精製した。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２４ｇ（収率７５％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.77-1.87 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.50 (2H, t, J=8.0), 2.97 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.65-3.74 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.56 (1H, d, J=15.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.42-7.56 (6H, m), 7.94-8.02 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=2.5), 8.36 (2H, d, J=7.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1339, 1153.

実施例１１２

Ｎ－［３－［３－（アセチルアミノ）（イミノ）メチルフェニル］－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド

実施例１０１（ｂ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩（０．２９ｇ）をジクロロメタン（３ｍｌ）及びアセトニトリル（３ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、酢酸４－ニトロフェニル（０．０９ｇ）及びトリエチルアミ

ン（０．２６ｍｌ）を加えた後、室温で４時間撹拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、０．５Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５０／０～４７／３）で精製した。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．１６ｇ（収率５８％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.78-1.88 (2H, m), 1.97-2.15 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, J=8.0), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.66-3.77 (4H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.26 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.50 (1H, d, J=15.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.37-7.53 (3H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=3.0);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1338, 1152.

実施例１１３

Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－Ｎ－［３－［３－（イミノ）（４－メトキシフェノキシカルボニルアミノ）メチルフェニル］－２－（Ｅ）－プロペニル］メタンスルホンアミド

４－ニトロフェノール（１．００ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロギ酸４－メトキシフェニル（１．１０ｍｌ）及びピリジン（０．６４ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、炭酸（４－メトキシフェニル）（４－ニトロフェニル）１．７２ｇ（収率８３％）を白色固体として得た。

実施例１０１（ｂ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド ２塩酸塩（０．２９ｇ）をジクロロメタン（３．５ｍｌ）及びアセトニトリル（３．５ｍ

１）の混合溶媒に溶解し、炭酸（４－メトキシフェニル）（４－ニトロフェニル）（０．１５ｇ）及びトリエチルアミン（０．２７ｍｌ）を加えた後、室温で１．５時間撹拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、０．５Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２０／０～１９／１）で精製した。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２３ｇ（収率６９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.77-1.88 (2H, m), 1.94-2.13 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=8.0), 2.97 (3H, s), 3.21-3.31 (2H, m), 3.64-3.84 (7H, m), 4.43 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.51 (1H, d, J=15.5), 6.91 (2H, d, J=8.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.13 (2H, d, J=8.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.47-7.54 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=2.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1338, 1152.

参考例１

3－シアノ桂皮アルデヒド

３－シアノベンズアルデヒド（４．５ｇ）をトルエン（２００ｍｌ）に溶解し、トリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド（１３．６ｇ）を加えた後、７０℃で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）で精製した後、さらにトルエン及びヘキサンから再結晶化させることにより、標記化合物３．０９ｇ（収率５７％）を淡黄色針状結晶として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 6.76 (1H, dd, J=16.0, 7.5), 7.46 (1H, d, J=16.0), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, d, J=8.0), 7.84 (1H, s), 9.75 (1H, d, J=7.5).

参考例２

３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール

参考例１で得られた３－シアノ桂皮アルデヒド（３．００ｇ）をジクロロメタン（３

０ｍｌ）及びエタノール（７０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（１．３２ｇ）及び塩化セリウム（２．４９ｇ）を加えた後、同温で１．５時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで３回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物３．２７ｇ（収率定量的）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.37 (2H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, t, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=8.0), 7.65 (1H, s).

参考例３

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（３．３２ｇ）、２－クロロ－４－ニトロフェノール（２．３６ｇ）及びトリフェニルホスフィン（５．１１ｇ）をジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（３．１０ｍｌ）を滴下した後、室温で１８時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５／２）で精製することにより、標記化合物３．９０ｇ（収率７６％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84-1.98 (4H, m) 3.54 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.73 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.14 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

参考例４

３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例３で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（１．５０ｇ）を９０％ギ酸（４．００ｇ）に懸濁し、

３７％ホルマリン（２．５０ｇ）を加え、１００℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物１．１２ｇ（収率９８％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.35-2.45 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

参考例５

３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例４で得られた３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（８．４８ｇ）を酢酸（２００ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１８．５９ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで５回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３／１）で精製することにより、標記化合物６．９５ｇ（収率９２％）を赤褐色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.82-2.02 (4H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.68-2.78 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

参考例６

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例５で得られた３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（６．９５ｇ）をジクロロメタン（１５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（３．８８ｍｌ）及びピリジン（４．６７ｍｌ）を滴下した後、室温で５時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで３回抽出した後、抽出液を無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝４／１～１／１）で精製することにより、標記化合物９．１２ｇ（収率８１％）を褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例７

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（３．３０ｇ）、参考例６で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（７．３７ｇ）及びトリフェニルホスフィン（５．９３ｇ）をジクロロメタン（２００ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（３．４９ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝１／３～２／１）で精製することにより、標記化合物７．２９ｇ（収率７３％）を橙色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.46-7.58 (4H, m).

参考例８

３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例３で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（７．９１ｇ）をジオキサン（８０ｍｌ）に溶解し、室温で４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（７０ｍｌ）を加えた後、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水に溶解し、炭酸水素ナトリウムを加えて中和した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物８．０６ｇ（収率定量的）を淡黄色針状結晶として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.96 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=9.0), 8.18 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

参考例９

４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．００ｇ）をピリジン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、無水酢酸（０．５５ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物１．０５ｇ（収率９０％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.88-2.03 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.50-3.63 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.81 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

参考例１０

４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン

参考例９で得られた４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（１．０５ｇ）を酢酸（３０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（２．０９ｇ）を加え、同温で１０時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで５回抽出した。有機層を無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１５／１）で精製することにより、標記化合物０．８２ｇ（収率８６％）を橙色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.78-1.94 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33-3.43 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.35 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

参考例１１

３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（２３０ｍｇ）をテトラヒドロフラン（５ｍｌ）に懸濁し、氷冷下、参考例１０で得られた４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリンのテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液を滴下した後、３．５時間加熱還流した後、水素化リチウムアルミニウム（１１５ｍｇ）を加え、さらに２時間加熱還流した。反応液を冷却した後、硫酸ナトリウム·１０水和物を加え、さらに室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝３／１～１／２）で精製することにより、標記化合物４４８ｍｇ（収率５８％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.11 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.93 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.45 (2H, q, J=7.0), 2.78 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

参考例１２

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１１で得られた３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（８５３ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．４５ｍｌ）及びピリジン（０．５４ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで２回抽出した後、有機層を無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３／１～１／１）で精製することにより、標記化合物１１１３ｍｇ（収率８２％）を黄褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.0), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.87-2.00 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例１３

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．４８ｇ）、参考例１２で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．１１ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．８７ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５１ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝１／３～１／１）で精製することにより、標記化合物１．２４ｇ（収率８３％）を橙色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.12 (3H, t, J=7.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.48 (2H, q, J=7.0), 2.73 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例１４

３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．５０g）をアセトン（２０ml）に懸濁し、氷冷下、酢酸（０．３３ml）及びシアノ水素化ほう素ナトリウム（０．１８g）を加えた後、室温で４．５時間攪拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム（０．１８g）を加え、３時間攪拌した後、酢酸（０．３３ml）及びシアノ水素化ほう素ナトリウム（０．１８g）を加えた後、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物１．３６g（収率７８％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.09 (6H, d, J=6.5), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.75-2.90 (3H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

参考例１５

３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例１４で得られた３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．３６g）を酢酸（３０ml）に溶解し、室温ですず粉末（２．７０g）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで３回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５／１～１／１）で精製することにより、標記化合物０．９９g（収率８１％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.15 (6H, d, J=6.5), 1.80-2.20 (4H, m), 2.66 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.03 (1H, m), 4.27 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

参考例１６

N－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１５で得られた３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（９８５ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．４９ｍｌ）及びピリジン（０．５９ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～３／１）で精製することにより、標記化合物１０９４ｍｇ（収率７１％）を橙色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.10 (6H, d, J=6.5), 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.98 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

参考例１７

N－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．４６ｇ）、参考例１６で得られたN－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．０９ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．８２ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４８ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝１／２～１／１）で精製することにより、標記化合物１．１７ｇ（収率８０％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.08 (6H, d, J=6.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.95 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.72-2.88 (3H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例１８

４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．５０ｇ）及びブチルアルデヒド（１．０４ｍｌ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、酢酸（０．３３ｍｌ）及びシアノ水素化ほう素ナトリウム（０．１８ｇ）を加えた後、室温で３時間撹拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム（０．１８ｇ）を加えた後、さらに室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／ジクロロメタン＝１／２０）で精製することにより、標記化合物０．８８ｇ（収率４８％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 0.94 (3H, t, J=7.5), 1.35 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.75 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

参考例１９

４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン

参考例１８で得られた４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（１．４８ｇ）を酢酸（３０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（２．８１ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで２回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５／１～３／１）で精製することにより、標記化合物１．０９ｇ（収率８２％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.94 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.79 (1H, d, J=8.5).

参考例２０

N－［４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１９で得られた４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン（１．０９ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．５２ｍｌ）及びピリジン（０．６２ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２０／１～９／１）で精製することにより、標記化合物１．４１ｇ（収率８４％）を褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.38 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例２１

N－［４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．５７ｇ）、参考例２０で得られたN－［４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．４１ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．０２ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、

アゾジカルボン酸ジエチル（０．６０ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝１／２０～１／１０）で精製することにより、標記化合物１．１７ｇ（収率６３％）を黄褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.40 (2H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.77 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.38-4.52 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例２２

４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．００ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、ベンジルブロマミド（０．５６ｍｌ）及び炭酸カリウム（０．８１ｇ）を加えた後、室温で５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／５～酢酸エチルのみ）で精製することにより、標記化合物１．０２ｇ（収率７５％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23-7.37 (5H, m), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

参考例２３

４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン

参考例２２で得られた４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（１．０２ｇ）を酢酸（４０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１．７５ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残

渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで２回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１０／１）で精製することにより、標記化合物０．７８ｇ（収率８４％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.12 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (4H, m).

参考例２４

N－［４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２３で得られた４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン（７８０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３５ｍｌ）及びピリジン（０．４０ｍｌ）を滴下した後、室温で２．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝２５／２）で精製することにより、標記化合物１０１８ｍｇ（収率８９％）を黄褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.19 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.29-7.37 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=2.5).

参考例２５

N－［４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エ

チル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．３６ｇ）、参考例２４で得られたＮ－［４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．０２ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．６９ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４０ｍｌ）を滴下した後、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物１．５３ｇ（収率定量的）を黄褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.23-7.37 (6H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

参考例２６

３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（９５７ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、フェネチルブロミド（０．６１ｍｌ）及び炭酸カリウム（７７０ｍｇ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／５～酢酸エチルのみ）で精製することにより、標記化合物９３６ｍｇ（収率７０％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.93-2.03 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.73-2.88 (4H, m), 4.61 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

参考例２７

３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例２６で得られた３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（９３６ｍｇ）を酢酸（４０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１５４０ｍｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで２回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１０／１）で精製することにより、標記化合物７２０ｍｇ（収率８４％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.77-2.91 (4H, m), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.82 (1H, d, J=8.5), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m).

参考例２８

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２７で得られた３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（７２０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３１ｍｌ）及びピリジン（０．３５ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝２５／２）で精製することにより、標記化合物９３６ｍｇ（収率８９％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.76-2.89 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.18-7.24 (4H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5).

参考例２９

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（３２５ｍｇ）、参考例２８で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（９３６ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（６１０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３６ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ジクロロメタン＝１／２～酢酸エチルのみ）で精製することにより、標記化合物１０１３ｍｇ（収率８４％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.87-1.98 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.76-2.87 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.23 (3H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例３０

３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（２．６８ｇ）、ブロモベンゼン（１．９７ｇ）、２－（ジ－ｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル（０．６２ｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０．９５ｇ）、及びｔ－ブトキシナトリウム（１．２０ｇ）をトルエン（３０ｍｌ）に懸濁し

た後、８０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより、標記化合物１．８６ｇ（収率５４％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.00-2.10 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.88 (1H, t, J=7.5), 6.95-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.25-7.32 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

参考例３１

３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例３０で得られた３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．８６ｇ）を酢酸（３５ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（３．３２ｇ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物１．６９ｇ（収率定量的）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.90-2.01 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.27 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81-6.87 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.5), 6.96 (2H, d, J=8.0) 7.23-7.29 (2H, m).

参考例３２

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例３１で得られた３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（１．６９ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１．１５ｇ）のジクロロメタン（５ｍｌ）溶液及びピリジン（０．５０ｍｌ）を滴下した後、室温で２時間撹拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液

を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝２／３）で精製することにより、標記化合物２．２３ｇ（収率８８％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.94-7.00 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.25-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例３３

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．４１ｇ）、参考例３２で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．１６ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．８７ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５２ｍｌ）を滴下した後、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ジクロロメタン＝１／１２）で精製することにより、標記化合物１．４５ｇ（収率９５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.93-6.99 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.49-7.58 (4H, m).

参考例３４

３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．００ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、ブロモ酢酸メチル（０．４３ｍｌ）及び炭酸カリウム（０．８１ｇ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物１．１６ｇ（収率９０％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.93-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.62 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.31 (1H, d, J=2.5).

参考例３５

３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例３４で得られた３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．１６ｇ）を酢酸（３０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（２．０９ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝２５／１）で精製することにより、標記化合物０．７９ｇ（収率７５％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.87-1.95 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.17 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

参考例３６

N－［３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例３５で得られた３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（０．７９g）をジクロロメタン（２０ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３７ml）及びピリジン（０．４３ml）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物１．０６g（収率８９％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.53-2.62 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

参考例３７

N－［３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．３９g）、参考例３６で得られたN－［３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．０６g）及びトリフェニルホスフィン（０．７４g）をジクロロメタン（３０ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４４ml）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物１．７０g（収率定量的）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

参考例３８

N－［４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１０で得られた４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン（６５０mg）をジクロロメタン（２０ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３３ml）及びピリジン（０．３９ml）を滴下した後、室温で３．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルのみ～酢酸エチル／メタノール＝１０／１）で精製することにより、標記化合物７７３mg（収率７６％）を橙色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.13 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.60 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

参考例３９

N－［４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（３２３mg）、参考例３８で得られたN－［４－（１－アセチルピペリジン－４－

イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（７７３ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（５８１ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３４ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルのみ～酢酸エチル／メタノール＝９／１）で精製することにより、標記化合物７３３ｍｇ（収率７１％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.48 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.63 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例４０

４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（５００ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、シアン酸カリウム（７９０ｍｇ）を加え、室温で一晩攪拌した後、シアン酸カリウム（７９０ｍｇ）を加え、４０℃で一晩攪拌した後、４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（１．０ｍｌ）を加え、さらに室温で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物５２３ｍｇ（収率８８％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.53-1.67 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 3.18-3.31 (2H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 4.92 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=9.0), 8.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

参考例４１

４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン

参考例４０で得られた４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－

クロロニトロベンゼン（１．２５ｇ）を酢酸（３０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（２．４７ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）で精製することにより、標記化合物０．９１ｇ（収率８１％）を淡橙色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.80-1.96 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.33 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

参考例４２

Ｎ－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例４１で得られた４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン（９０７ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．４５ｍｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（０．８８ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した後、クロロスルホニル酢酸エチル（０．０５ｍｌ）を加え、さらに室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３０／１～２０／１）で精製することにより、標記化合物８０９ｍｇ（収率５７％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.99 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

参考例４３

Ｎ－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］

－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペン－1－オール（322mg）、参考例42で得られたN－［4－（1－カルバモイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（809mg）及びトリフェニルホスフィン（610mg）をジクロロメタン（20ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0．36ml）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10／1）で精製することにより、標記化合物1015mg（収率94％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.99 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.62 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.57 (4H, m).

参考例44

3－クロロ－4－（1－メタンスルホニルピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例8で得られた3－クロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（1．00g）をジクロロメタン（20ml）に懸濁し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド（0．33ml）及びトリエチルアミン（1．09ml）を加えた後、室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／1）で精製することにより、標記化合物0．96g（収率73％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 2.06-2.14 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.82 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

参考例４５

３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例４４で得られた３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（９５５ｍｇ）を酢酸（３０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１６９０ｍｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝５／３）で精製することにより、標記化合物７３７ｍｇ（収率８５％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.92-2.08 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.33-3.45 (4H, m), 4.38 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

参考例４６

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例４５で得られた３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（７３７ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３３ｍｌ）及びピリジン（０．３９ｍｌ）を滴下した後、室温で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝３／２）で精製することにより、標記化合物８０５ｍｇ（収率７３％）を桃色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.10 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.62 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, d, J=2.5).

参考例４７

Ｎ－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（２９６ｍｇ）、参考例４６で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（８０５ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（５６０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３３ｍｌ）を滴下した後、室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物８３５ｍｇ（収率７９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.35 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.55 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5).

参考例４８

３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（３．００ｇ）をピリジン（３０ｍｌ）に懸濁し、室温で２－ブロモピリジン（１．２５ｍｌ）を加えた後、１５０℃で１６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／２）で精製することにより、標記化合物０．８０ｇ（収率２

０％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.93-2.06 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=7.0, 5.0), 6.71 (1H, d, J=8.5), 7.04 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.20 (1H, dd, J=5.0, 2.0), 8.32 (1H, d, J=3.0).

参考例４９

３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン

参考例４８で得られた３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン（７９６ｍｇ）を酢酸（４０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１４２０ｍｇ）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／１）で精製することにより、標記化合物６８０ｍｇ（収率９４％）を淡赤紫色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.59 (1H, dd, J=7.0, 5.5), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 7.47 (1H, m), 8.19 (1H, m).

参考例５０

Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例４９で得られた３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン（６８０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３２ｍｌ）及びピリジン（０．３６ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減

圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／１）で精製することにより、標記化合物８５８ｍｇ（収率８５％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.48 (1H, m), 8.19 (1H, m).

参考例５１

Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（３１６ｍｇ）、参考例５０で得られたＮ－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（８５８ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（５９０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３５ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１０／１）で精製することにより、標記化合物１１００ｍｇ（収率９８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.61 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.61 (1H, dd, J=7.0, 5.0), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48 (1H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 8.19 (1H, m).

参考例５２

３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベン

ゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（２．７２ｇ）、３－ブロモピリジン（２．０１ｇ）、２－（ジ－ｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル（０．３２ｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０．４９ｇ）、及びｔ－ブトキシナトリウム（１．２２ｇ）をトルエン（３０ｍｌ）に懸濁した後、７０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝９／１）で精製することにより、標記化合物１．５６ｇ（収率４４％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 2.03-2.22 (4H, m), 3.31 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.77 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.24 (1H, m), 8.12 (1H, dd, J=4.5, 1.5), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.32 (1H, d, J=3.0), 8.36 (1H, d, J=3.0).

参考例５３

３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン

参考例５２で得られた３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン（１．５４ｇ）を酢酸（３０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（２．７４ｇ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝９／１）で精製することにより、標記化合物１．３９ｇ（収率９９％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.92-2.11 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 6.74 (1H, d, J=2.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.16 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.21 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=4.5), 8.34 (1H, d, J=2.5).

参考例５４

N－［3－クロロ－４－［1－（3－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例５３で得られた３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン（１．３８g）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．９３g）のジクロロメタン（５ｍｌ）溶液及びピリジン（０．３７ｍｌ）を滴下した後、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝９／１）で精製することにより、標記化合物１．６１g（収率７８％）を淡茶色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.15 (4H, m), 3.24 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.56 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.0), 7.21-7.28 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=2.5), 8.10 (1H, d, J=4.0), 8.35 (1H,s).

参考例５５

N－［3－クロロ－４－［1－（3－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（２９４mg）、参考例５４で得られたN－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（８４０mg）及びトリフェニルホスフィン（６３０mg）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３８ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝９７／３）で精製することにより、標記化合物２０

６０ｍｇ（収率定量的）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.16 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.60 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.71 (6H, m), 8.10 (1H, m), 8.35 (1H, m).

参考例５６

３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（３．００ｇ）をN，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍｌ）に溶解し、室温で４－ブロモピリジン（２．５０ｇ）及びN－メチルモルホリン（５．１４ｍｌ）を加えた後、１５０℃で７時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３０／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物１．２７ｇ（収率３３％）を濃黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.98-2.14 (4H, m), 3.46-3.55 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.72 (2H, d, J=6.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.28 (2H, d, J=6.5), 8.32 (1H, d, J=3.0).

参考例５７

３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン

参考例５６で得られた３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン（１．２６ｇ）を酢酸（５０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（２．２４ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～１／１）で精製することにより、標記化合物０．８５ｇ（収率７４％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.85-2.05 (4H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.69 (2H, dd, J=5.0, 1.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 8.25 (2H, dd, J=5.0, 1.5).

参考例５８

N－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例５７で得られた３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン（８５４ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．４０ｍｌ）及びピリジン（０．４５ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで２回抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５／１～２／１）で精製することにより、標記化合物８８８ｍｇ（収率７０％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.07 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.63 (1H, m), 6.72 (2H, dd, J=5.0, 1.5), 6.96 (1H, d, J=9.0), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.43 (1H, d, J=2.5), 8.26 (2H, dd, J=5.0, 1.5).

参考例５９

N－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（３２７ｍｇ）、参考例５８で得られたＮ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（８８７ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（６２０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３６ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２０／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物６３７ｍｇ（収率５５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.07 (4H, m), 3.45 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.70 (2H, d, J=6.5), 6.96 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.53 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5), 8.27 (2H, d, J=6.5).

参考例６０

3－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（２．５０ｇ）をエタノール（３０ｍｌ）に溶解し、室温で２－クロロピリミジン（１．１２ｇ）を加えた後、３０℃で８時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物及び２－クロロピリミジンの混合物を得た。これにジクロロメタンを加え、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物１．２９ｇ（収率３９％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.92-4.00 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.51 (1H, t, J=5.0), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.32 (1H, d, J=3.0), 8.33 (2H, d, J=5.0).

参考例６１

３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン

参考例６０で得られた３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン（１．２９ｇ）を酢酸（４０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（２．２８ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで３回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝２／１）で精製することにより、標記化合物１．０１ｇ（収率８６％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.46 (1H, t, J=4.5), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 8.30 (2H, d, J=4.5).

参考例６２

Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例６１で得られた３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン（１．０１ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．４７ｍｌ）及びピリジン（０．５３ｍｌ）を滴下した後、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／１～１／１）で精製することにより、標記化合物１．２９ｇ（収率８５％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.09 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.61 (1H, m), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5), 8.32 (2H, d, J=4.5).

参考例６３

N－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．４７g）、参考例６２で得られたN－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．２９g）及びトリフェニルホスフィン（０．８９g）をジクロロメタン（３０ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５２ml）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝９／１）で精製することにより、標記化合物１．５９g（収率９４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.06 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.64 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.43 (1H, d, J=16.0), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.50-7.55 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.5), 7.57 (1H, s), 8.31 (2H, d, J=4.5).

参考例６４

３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．００g）をN，N－ジメチルホルムアミド（２０ml）に溶解し、室温で３－（ブロモメチル）ピリジン 臭化水素酸塩（１．０８g）及び炭酸カリウム（１．０８g）を加えた後、同温で２時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶

出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２５／１）で精製することにより、標記化合物０．９８ｇ（収率７２％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.27 (1H, dd, J=8.0, 5.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.52 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.56 (1H, d, J=1.5).

参考例６５

３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン

参考例６４で得られた３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン（９８０ｍｇ）を酢酸（５０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１６７０ｍｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで３回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～５／１）で精製することにより、標記化合物８７４ｍｇ（収率９８％）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.27 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=6.5), 8.55 (1H, s).

参考例６６

Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例６５で得られた３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン（８７４ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷

冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３９ｍｌ）及びピリジン（０．４４ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２０／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物７７０ｍｇ（収率６０％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=3.5), 8.56 (1H, s).

参考例６７

N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（２７５ｍｇ）、参考例６６で得られたN－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（７７０ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（５２０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３０ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１０／１～５／１）で精製することにより、標記化合物９４９ｍｇ（収率９５％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.30 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.54 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.55 (1H, d, J=1.5).

参考例６８

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン

参考例３で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（２．４０ｇ）を酢酸（５０ｍｌ）に溶解し、室温で亜鉛粉末（５．６０ｇ）を４回に分けて加え、同温で２時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、標記化合物１．９９ｇ（収率８７％）を橙色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=9.0).

参考例６９

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例６８で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン（１．５０ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．７４ｍｌ）及びピリジン（０．５６ｍｌ）を滴下した後、室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物１．１９ｇ（収率５４％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.46 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例７０

N－［４－（１－t－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．４０g）、参考例６９で得られたN－［４－（１－t－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．１９g）及びトリフェニルホスフィン（０．７９g）をジクロロメタン（２０ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５０ml）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１０／１）で精製することにより、標記化合物１．２０g（収率７８％）を淡赤色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.58 (4H, m).

参考例７１

N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例７０で得られたN－［４－（１－t－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．２５g）をエタノール（１５ml）に溶解し、室温で４N 塩化水素ジオキサン溶液（１５ml）を加えた後、同温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物１．１０g（収率定量的）を淡黄色油状

物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm：1.36 (3H, t, J=7.0), 1.76-1.88 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.59 (4H, m).

参考例７２

Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例７１で得られたＮ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．１０ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍｌ）に溶解し、室温で４－（ブロモメチル）ピリジン 臭化水素酸塩（０．５９ｇ）及び炭酸カリウム（０．５９ｇ）を加えた後、同温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１０／１）で精製することにより、標記化合物０．９７ｇ（収率７５％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm：1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=6.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.54 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, s), 8.54 (2H, d, J=6.0).

参考例７３

２－（２－ブロモエチル）ピリジン

２－ピリジンエタノール（１．００ｍｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、トリフェニルホスフィン（３．５１ｇ）及び四臭化炭素（４．４４ｇ）を加えた後、同温で一晩撹拌した。反応液にエーテルを加えて不溶物をろ去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／３）で精製することにより、標記化合物１．３０ｇ（収率７８％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.34 (2H, t, J=7.0), 3.78 (2H, t, J=7.0), 7.15-7.23 (2H, m), 7.64 (1H, m), 8.57 (1H, m).

参考例７４

３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．５０ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍｌ）に溶解し、室温で、参考例７３で得られた２－（２－ブロモエチル）ピリジン（１．３０ｇ）及び炭酸カリウム（１．２１ｇ）を加えた後、同温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～５／１）で精製することにより、標記化合物１．５７ｇ（収率７４％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.89-2.00 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.53 (1H, d, J=5.0).

参考例７５

３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン

参考例７４で得られた３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン（１．５７ｇ）を酢酸（５０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（２．５８ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで５回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５／１～１／１）で精製することにより、標記化合物１．２６ｇ（収率８７％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.82-1.94 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.02 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5), 7.12 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=5.0).

参考例７６

Ｎ－［３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例７５で得られた３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン（１．２６ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．５４ｍｌ）及びピリジン（０．６１ｍｌ）を滴下した後、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで３回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～５／１）で精製することにより、標記化合物１．５０ｇ（収率８２％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.97 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.77-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.17-7.24 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.61 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=5.0).

参考例７７

N－［３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．５２g）、参考例７６で得られたN－［３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．５０g）及びトリフェニルホスフィン（０．９８g）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５７ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３０／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物１．７３g（収率８９％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.12 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.60 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=4.5).

参考例７８

３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（４．００g）をN，N－ジメチルホルムアミド（７０ｍｌ）に溶解し、室温で、シ

クロペンチルブロミド（１．９６ｍｌ）及び炭酸カリウム（３．２３ｇ）を加えた後、１００℃で７時間攪拌した。反応の進行が遅いため、シクロペンチルブロミド（０．７０ｍｌ）を加えた後、さらに１００℃で２時間、１２０℃で５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３０／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物２．３５ｇ（収率４６％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.37-1.48 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

参考例７９

３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例７８で得られた３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（２．３５ｇ）を酢酸（５０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（４．２９ｇ）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで５回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５／１～１／１）で精製することにより、標記化合物１．９７ｇ（収率９２％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48-1.61 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.94 (2H, m), 4.29 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.73 (1H, d, J=2.5), 6.79 (1H, d, J=8.5).

参考例８０

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニ

ル］スルファモイル酢酸エチル

参考例７９で得られた３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（１．９７ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．９４ｍｌ）及びピリジン（１．０８ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２５／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物１．０９ｇ（収率３７％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.38-1.62 (4H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 1.80-1.96 (4H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

参考例８１

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．３９ｇ）、参考例８０で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．０９ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．７７ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４５ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１０／１～５／１）で精製することにより、標記化合物１．３０ｇ（収率９１％）を黄褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.40-1.61 (4H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.40-2.68 (3H, m), 2.68-2.87 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s).

参考例８２

１－ｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－４－ピペリドン エチレン ケタール

４－ピペリドン エチレン ケタール（９．６ｇ）をアセトン（１００ｍｌ）に溶解し、氷冷下、ジ ｔ－ブチルジカーボネート（１６．０ｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリドン エチレン ケタール（１７．４ｇ）を淡黄色固体として得た。

次いで、これをエーテル（２００ｍｌ）に溶解し、－７８℃で、Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルエチレンジアミン（１３．０ｍｌ）及び１Ｎ ｓ－ブチルリチウム（シクロヘキサン及びヘキサン混合溶液）（８８．０ｍｌ）を滴下した後、－３０℃で３０分間撹拌した。反応液を再び－７８℃まで冷却した後、ヨウ化メチルを加え、室温で３時間撹拌した。反応液に水を注いだ後、エーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９／１）で精製することにより、標記化合物６．０ｇ（収率３４％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.23 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.55-1.70 (4H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 4.47 (1H, m).

参考例８３

１－ｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－４－ピペリドン

参考例８２で得られた１－ｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－４－ピペリドン エチレン ケタール（６．００ｇ）をアセトン（１５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、ｐ－トルエンスルホン酸 １水和物（４．４０ｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を

酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物２．４０ｇ（収率４８％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=7.0), 1.49 (9H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m).

参考例８４

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（１．３０ｇ）をテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）に懸濁し、氷冷下、参考例８３で得られた１－ｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－４－ピペリドン（２．４０ｇ）を滴下した後、室温で１時間撹拌した。反応液に硫酸ナトリウム·１０水和物を加え、さらに室温で１時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、標記化合物の低極性化合物０．９５ｇ（収率３９％）及び高極性化合物１．０２ｇ（収率４２％）をそれぞれ黄色油状物質として得た。

高極性化合物の ^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=7.0), 1.30-1.40 (1H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.80-1.85 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m).

低極性化合物の ^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.33 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.60-1.75 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m).

参考例８５

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニル－２－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン

参考例８４で得られた１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－２－メチル

ピペリジンの高極性化合物（１．０２g）、２－クロロ－４－ニトロフェノール（０．８３g）及びトリフェニルホスフィン（１．６２g）をジクロロメタン（６０ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．９７ml）を滴下した後、室温で８時間撹拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン（１．６２g）及びアゾジカルボン酸ジエチル（０．９７ml）を加え、さらに室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより、標記化合物１．１５g（収率７６%）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, d, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 1.95-2.05 (3H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

参考例８６

３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例８５で得られた４－（１－t－ブトキシカルボニル－２－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（１．１５g）を９０%ギ酸（３．１０g）に懸濁し、３７%ホルマリン（２．５０g）を加え、１００℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝９／１）で精製することにより、標記化合物０．８０g（収率９０%）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=6.0), 1.64 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.00 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

参考例８７

３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例８６で得られた３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（８００mg）を酢酸（２０ml）に溶解し、室温ですず粉末（１７００mg）を加え、同温で４時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物６９０mg（収率９６％）を赤褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.13 (3H, d, J=6.0), 1.52 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.90-2.15 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5).

参考例８８

N－［３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例８７で得られた３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（６９０mg）をジクロロメタン（２０ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．４０ml）及びピリジン（０．２５ml）を滴下した後、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝９／１～３／１）で精製することにより、標記化合物８００mg（収率７３％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.80-3.30 (3H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 4.20 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, d, J=2.5).

参考例８９

N－［３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸

エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（３２０mg）、参考例８８で得られたN－［３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（８００mg）及びトリフェニルホスフィン（６８０mg）をジクロロメタン（２０ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４０ml）を滴下した後、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝４／１～ジクロロメタン／メタノール＝９／１）で精製することにより、標記化合物１１００mg（収率定量的）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=6.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.21 (1H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m).

参考例９０

インドリジン－７－オール

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（２．３０g）をテトラヒドロフラン（５０ml）に懸濁し、氷冷下、ヘテロサイクルズ，第４３巻，第１３９１頁（１９９６年）［Heterocycles, 43, 1391 (1996)］に記載の方法に従い４，４－ジエトキシブチルアミン及びジエチル １，３－アセトンジカルボキシレートより合成されたインドリジン－７－オン（２．８０g）を滴下した後、同温で１時間撹拌した。反応液に硫酸ナトリウム・１０水和物を加え、さらに室温で１時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝４／１）で精製することにより、標記化合物１．７０g（収率５９％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.24 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.55-1.80

(2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.65 (1H, m).

参考例９１

３－クロロ－４－メトキシメトキシアニリン

２－クロロ－４－ニトロフェノール（５．２ｇ）をN，N－ジメチルホルムアムド（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、メトキシメトキシクロリド（２．７ｍｌ）及びトリエチルアミン（５．０ｍｌ）を滴下した後、室温で１時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、３－クロロ－４－メトキシメトキシニトロベンゼン（８．１ｇ）を黄色油状物質として得た。

次いで、これをアセトン（１００ｍｌ）及び水（１００ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、室温で、亜鉛粉末（９．８ｇ）及び塩化アンモニウム（８．０ｇ）を加えた後、６０℃で４０分間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物５．４ｇ（収率９６％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.53 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.98 (1H, d, J=8.5).

参考例９２

N－（３－クロロ－４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

参考例９１で得られた３－クロロ－４－メトキシメトキシアニリン（５．４ｇ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（４．７ｍｌ）及びピリジン（２．９ｍｌ）を滴下した後、室温で３０分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、標記化合物８．０ｇ（収率８２％）を赤褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 3.52 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 5.24 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, m).

参考例９３

N－［３－クロロ－４－メトキシメトキシフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（１．６g）、参考例９２で得られたN－（３－クロロ－４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル（３．４g）及びトリフェニルホスフィン（３．２g）をジクロロメタン（５０ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．９ml）を滴下した後、室温で４０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１９／１）で精製することにより、標記化合物３．９g（収率８１％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.51 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 5.25 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.42 (1H, d, J=15.5), 7.20 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

参考例９４

N－［３－クロロ－４－ヒドロキシフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例９３で得られたN－［３－クロロ－４－メトキシメトキシフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（３．９g）を酢酸エチル（５０ml）及びジオキサン（５０ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、４N 塩化水素ジオキサン溶液（２５ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物３．６g（収率定量的）を黄色油状物質として得

た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 7.03 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

参考例９５

Ｎ－［３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例９４で得られたＮ－［３－クロロ－４－ヒドロキシフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（２．０ｇ）、参考例９０で得られたインドリジン－７－オール（１．７ｇ）及びトリフェニルホスフィン（３．２ｇ）をジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．９ｍｌ）を滴下した後、室温で６時間撹拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン（３．２ｇ）及びアゾジカルボン酸ジエチル（１．９ｍｌ）を加えた後、さらに同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝２／１）で精製することにより、標記化合物０．６ｇを橙色油状物質の不純物混入物として得た。

参考例９６

Ｎ－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

４－メトキシメトキシアニリン（２０．９ｇ）をジクロロメタン（４００ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１８．０ｍｌ）及びピリジン（３３ｍｌ）を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物２８．０ｇ（収率６７％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 5.16 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0).

参考例９７

Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．５３ｇ）、参考例９６で得られたＮ－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル（１．００ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．１２ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６６ｍｌ）を滴下した後、室温で３．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物１．３８ｇ（収率９４％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.49 (2H, d, J=6.0), 5.18 (2H, s), 6.25 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.52 (1H, d, J=7.0), 7.54 (1H, d, J=7.0), 7.56 (1H, s).

参考例９８

Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

参考例９７で得られたＮ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル（１０．７ｇ）を酢酸エチル（１２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、４Ｎ 塩化水素酢酸エチル溶液（８０ｍｌ）を加えた後、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、標記化合物９．１ｇ（収率９５％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.39 (1H, d, J=16.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.34 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s).

参考例９９

Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例９８で得られたＮ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－（４－ヒドロキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル（７００ｍｇ）、４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン（４１０ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（９２０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５５ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン（４１０ｍｇ）、トリフェニルホスフィン（９２０ｍｇ）及びアゾジカルボン酸ジエチル（０．５５ｍｌ）を加えた後、さらに同温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝２／１～１／１）で精製することにより、標記化合物６９０ｍｇ（収率７９％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25-4.35 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 6.90 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.45 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.45-7.55 (3H, m).

参考例１００

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（１．４５ｇ）、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー，第６３巻，第４１９９頁（１９９８年）[J. Org.

Chem., 63, 4199 (1998)]に記載の方法に従い３－トリフルオロメチルニトロベンゼンより合成された２－トリフルオロメチル－４－ニトロフェノール（１．３８g）及びトリフェニルホスフィン（２．２７g）をジクロロメタン（６５ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．４ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）で精製することにより、標記化合物２．２８g（収率８８％）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.88-1.99 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.83 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.41 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.53 (1H, d, J=3.0).

参考例１０１

４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルニトロベンゼン

参考例１００で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルニトロベンゼン（２．４５g）を９０％ギ酸（８．８０g）に懸濁し、３７％ホルマリン（５．５０g）を加え、１００℃で６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）で精製することにより、標記化合物１．８２g（収率９５％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.94-2.02 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.53 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 4.68 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.51 (1H, d, J=3.0).

参考例１０２

４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルアニリン

参考例１０１で得られた４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルニトロベンゼン（１．８２g）をエタノール（３０ｍｌ）に溶解し、パラジウム－炭素触媒（０．１８g）を加えた後、水素雰囲気下、室温で４．５時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～１／１）で精製することにより、標記化合物１．５５g（収率９５％）を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.85-2.00 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 6.91 (1H, d, J=3.0).

参考例１０３

N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１０２で得られた４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルアニリン（１．５５g）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．７６ｍｌ）及びピリジン（０．９１ｍｌ）を滴下した後、室温で１時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで３回抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～５／１）で精製することにより、標記化合物２．３９g（収率定量的）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.15 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.80-3.15 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.72 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.62 (1H, d, J=2.5).

参考例１０４

N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－

メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（５００ｍｇ）、参考例１０３で得られたＮ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１３３３ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（９９０ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５８ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１５／１）で精製することにより、標記化合物７５５ｍｇ（収率４３％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.53 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.60 (4H, m), 7.71 (1H, d, J=2.5).

参考例１０５

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（５０．１ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（５５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム（１０．５ｇ）を加え、同温で３０分間攪拌した後、４－フルオロニトロベンゼン（４２．２ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１００ｍｌ）溶液を滴下し、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１３／７）で精製することにより、標記化合物７５．１ｇ（収率９３％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=9.0), 8.15 (2H, d, J=9.0).

参考例１０６

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例１０５で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１１．９ｇ）をメタノール（１００ｍｌ）に溶解し、パラジウム－炭素触媒（１．９ｇ）を加えた後、水素雰囲気下、室温で４時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、標記化合物１０．７ｇ（収率９９％）を淡赤色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.63 (2H, d, J=8.5), 6.76 (2H, d, J=8.5).

参考例１０７

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１０６で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（４．３９ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（２．４ｍｌ）及びピリジン（２．４ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物４．９６ｇ（収率７５％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.44 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.5), 7.27 (2H, d, J=8.5).

参考例１０８

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．８０ｇ）、参考例１０７で得られたＮ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（２．２１ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．７０ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．０ｍｌ）を滴下した後、同温で２時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１０／１）で精製することにより、標記化合物２．１５ｇ（収率７４％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 6.24 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.40 (1H, d, J=15.5), 6.90 (2H, d, J=8.5), 7.39 (3H, m), 7.51 (2H, m), 7.55 (1H, s).

参考例１０９

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（３．６２ｇ）、２－メチル－４－ニトロフェノール（２．５５ｇ）及びトリフェニルホスフィン（５．２５ｇ）をジクロロメタン（１００ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（３．２ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）で精製することにより、標記化合物４．０７ｇを淡黄色油状物質の不純物混入物として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.5), 8.07 (2H, m).

参考例１１０

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルアニ

リン

参考例１０９で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルニトロベンゼン（４．０７ｇ）をメタノール（４０ｍｌ）に溶解し、パラジウム－炭素触媒（０．４１ｇ）を加えた後、水素雰囲気下、室温で４時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物２．７３ｇ（収率参考例１０９より２工程で５３％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.25 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.53 (1H, d, J=2.5), 6.68 (1H, d, J=8.5).

参考例１１１

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１１０で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルアニリン（１．６３ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．８６ｍｌ）及びピリジン（０．８１ｍｌ）を滴下した後、室温で５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物１．８４ｇ（収率７６％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.48 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.0), 7.12 (2H, m).

参考例１１２

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．６４ｇ）、参考例１１１で得られたＮ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．８４ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．２６ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．７６ｍｌ）を滴下した後、同温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１２／１）で精製することにより、標記化合物１．９０ｇ（収率７９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.44 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.80 (1H, d, J=8.0), 7.24 (2H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.50 (1H, d, J=7.5), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.56 (1H, s).

参考例１１３

５－ニトロサリチル酸エチル

５－ニトロサリチル酸（１０．８ｇ）をエタノール（１００ｍｌ）に溶解し、室温で濃硫酸（９２．０ｇ）加えた後、７．５時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、０．５Ｎ 塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物１０．７ｇ（収率８５％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.47 (3H, t, J=7.0), 4.49 (2H, q, J=7.0), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.79 (1H, d, J=3.0).

参考例１１４

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－エトキシカルボニルニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（１０．２ｇ）、参考例１１３で得られた５－ニトロサリチル酸エチル（１０．７ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１７．３ｇ）をジクロロメタン（２００ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１０．４ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／１）で精製し、得られた黄色固体にヘキサンを加えてろ取することにより、標記化合物１２．３ｇ（収率６１％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.40 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.58 (4H, m), 4.39 (2H, q, J=7.0), 4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.69 (1H, d, J=3.0).

参考例１１５

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルボキシニトロベンゼン

参考例１１４で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－エトキシカルボニルニトロベンゼン（１．０ｇ）をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、室温で、水酸化カリウム水溶液（０．２ｇを水０．５ｍｌに溶解）を加えた後、２時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、１Ｎ 塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物０．９ｇ（収率９６％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.93 (1H, d, J=3.0).

参考例１１６

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルニトロベンゼン

参考例１１５で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルボキシニトロベンゼン（０．９ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル（０．３ｍｌ）及びトリエチルアミン（０．４ｍｌ）を加え、同温で１時間撹拌した後、２８％アンモニア水（０．２ｍｌ）を加え、さらに室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、標記化合物０．９ｇ（収率９８％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.81 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 9.09 (1H, d, J=3.0).

参考例１１７

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルアニリン

参考例１１６で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルニトロベンゼン（５．７ｇ）をメタノール（８０ｍｌ）に溶解し、パラジウム－炭素触媒（０．６ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２．５時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、標記化合物４．８ｇ（収率９１％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.44 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, d, J=3.0).

参考例１１８

Ｎ－〔４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル〕スルファモイル酢酸エチル

参考例１１７で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオ

キシ）－３－カルバモイルアニリン（４．８ｇ）をジクロロメタン（８０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（２．５ｍｌ）及びピリジン（２．３ｍｌ）を滴下した後、室温で６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製し、得られた橙色固体にエーテルを加えてろ取することにより、標記化合物３．７ｇ（収率５３％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.59 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.12 (1H, d, J=3.0).

参考例１１９

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．７ｇ）、参考例１１８で得られたＮ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（２．０ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．５ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．９ｍｌ）を滴下した後、室温で８時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）で精製することにより、標記化合物２．５ｇ（収率９４％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.53 (2H, d, J=7.0), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.32 (1H, m).

参考例１２０

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルアニリン

参考例１００で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルニトロベンゼン（２．２８ｇ）をメタノール（５０ｍｌ）に溶解し、パラジウム－炭素触媒（０．２０ｇ）を加えた後、水素雰囲気下、室温で５時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物１．６９ｇ（収率８０％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.76-1.88 (4H, m), 3.43 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.83 (1H, d, J=9.0), 6.91 (1H, d, J=3.0).

参考例１２１

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１２０で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルアニリン（１．６９ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．７６ｍｌ）及びピリジン（０．４９ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物１．７４ｇ（収率７３％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.83-1.94 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.56 (1H, d, J=2.5).

参考例１２２

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．５７ｇ）、参考例１２１で得られたＮ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．７４ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．０７ｇ）をジクロロメタン（２７ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６５ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１２／１）で精製することにより、標記化合物２．０６ｇ（収率９３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.82-1.92 (4H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=7.5), 7.41 (1H, dd, J=8.0, 7.5), 7.52 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.72 (1H, d, J=2.0).

参考例１２３

３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）ニトロベンゼン

３－トロパノール（６．７ｇ）、２－クロロ－４－ニトロフェノール（８．２ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１６．１ｇ）をジクロロメタン（２００ｍｌ）及びテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（９．７ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、標記化合物８．５ｇ（収率６０％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.65-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (4H, m), 2.15-

2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 4.68 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.11 (1H, dd, J=3.0, 9.0), 8.28 (1H, d, J=3.0).

参考例１２４

３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）アニリン

参考例１２３で得られた３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）ニトロベンゼン（８．５ｇ）を酢酸（５００ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１７．０ｇ）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３／１）で精製することにより、標記化合物２．５ｇ（収率３２％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 4.23 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=3.0, 8.5), 6.71 (1H, d, J=3.0) 6.81 (1H, d, J=8.5).

参考例１２５

Ｎ－［３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１２４で得られた３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）アニリン（２．５ｇ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１．５ｍｌ）及びピリジン（０．９ｍｌ）を滴下した後、室温で３．５時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝４／１）で精製することにより、標記化合物３．５ｇ（収率８９％）を淡茶色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.30-2.75 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.89 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.49 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=2.5, 8.5), 7.45 (1H, d, J=2.5).

参考例１２６

N－［3－クロロ－4－（トロパン－3－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（１．４g）、参考例１２５で得られたN－［３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（３．５g）及びトリフェニルホスフィン（２．９g）をジクロロメタン（５０ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．８ml）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１～９／１）で精製することにより、標記化合物１．３g（収率２７％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.55-1.65 (2H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.21 (1H, dt, J=6.5, 16.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

参考例１３０

３－（３－シアノフェニル）－２－フルオロ－２－（Z）－プロペン－１－オール

ジャーナル・オブ・オーガノメタリック・ケミストリー，第３３２巻，第１頁（１９８７）[J. Organomet. Chem., 332, 1 (1987)]に記載の方法に従い合成された２－ジエチルホスホノ－２－フルオロ酢酸（４．３５g）をテトラヒドロフラン（９０ml）に溶解し、－７８℃で１．６N ブチルリチウムヘキサン溶液（２８ml）を滴下し、同温で１時間撹拌した後、３－シアノベンズアルデヒド（２．６６g）のテトラヒドロフラン（１０ml）溶液を１０分間かけて滴下し、さらに同温で３時間撹拌した。反応液を０℃に昇温した後、水を加えて水層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回抽出した。全ての水層を合わせた後、濃塩酸で溶液のpHを４に調整し、t－

ブチルメチルエーテルで５回抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、中間体化合物（３．４７ｇ）を白色固体として得た。

次いで、得られた中間体化合物（１．１５ｇ）及びトリエチルアミン（０．９２ｍｌ）をジクロロメタン（１０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロ炭酸エチル（０．６３ｍｌ）を加えた後、室温で１５分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム水溶液（０．４５ｇを水５ｍｌに溶解）を加えた後、室温で１８時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ｔ－ブチルメチルエーテルで３回抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物０．３３ｇ（収率３１％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.32 (2H, dd, J=12.5, 5.5), 5.82 (1H, d, J=37.5), 7.45 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s).

参考例１３１

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１３０で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペン－１－オール（０．４５ｇ）、参考例１０７で得られたN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．１２ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．８０ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４８ｍｌ）を滴下した後、同温で２時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１５／１）で精製することにより、標記化合物１．４０ｇ（収率９２％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.54 (2H, d, J=15.0), 5.62 (1H, d, J=36.5), 6.92 (2H, d, J=9.5), 7.42 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=7.0), 7.63 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, s).

参考例１３２

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１３０で得られた3－（3－シアノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペン－1－オール（0．80g）、参考例１１８で得られたN－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（2．20g）及びトリフェニルホスフィン（1．50g）をジクロロメタン（50ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0．86ml）を滴下した後、室温で2．5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／4～1／2）で精製することにより、標記化合物3．40g（収量定量的）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, CDCl$_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.57-4.70 (3H, m), 5.65 (1H, d, J=36.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.38-7.74 (5H, m), 8.35 (1H, d, J=3.0).

参考例１３３

3－［3－［N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］アミノ］－1－（E）－プロペニル］ベンゾニトリル

参考例１で得られた3－シアノ桂皮アルデヒド（0．64g）、参考例１１７で得られた4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルアニリン（1．36g）及び粉末モレキュラーシーブス5A（5．06g）をトル

エン（３０ｍｌ）に懸濁し、２．５時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮することによりイミン体を得た。

次いで、得られたイミン体をエタノール（３０ｍｌ）に懸濁し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（０．３１ｇ）及び塩化セリウム（０．３２ｇ）を加え、室温で一晩撹拌した後、水素化ホウ素ナトリウム（０．１６ｇ）を加え、さらに室温で３０分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝７／３～０／１０）で精製することにより、標記化合物１．７７ｇ（収率９２％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.68-1.79 (2H, m), 1.98-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 3.99 (2H, d, J=5.5), 4.45 (1H, m), 6.38 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.60 (1H, d, J=16.0), 6.75 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.89 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.53 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.0), 7.63 (1H, s).

参考例１３４

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］メタンスルホンアミド

参考例１３３で得られた３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（０．８５ｇ）をジクロロメタン（１５ｍｌ）に溶解し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド（０．１７ｍｌ）及びピリジン（０．２９ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液にメタノール（３ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／０～９／１）で精製することにより、標記化合物１．０１ｇ（収量定量的）を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.74-1.85 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.46 (2H, d, J = 6.5), 4.68 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.48 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.49-7.57 (4H, m), 8.18 (1H, d, J=3.0).

参考例１３５

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］エタンスルホンアミド

参考例１３３で得られた３－［３－［Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］アミノ］－１－（Ｅ）－プロペニル］ベンゾニトリル（０．９２ｇ）をジクロロメタン（１５ｍｌ）に溶解し、氷冷下、エタンスルホニルクロリド（０．２２ｍｌ）及びピリジン（０．３１ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した後、氷冷下、エタンスルホニルクロリド（０．０４ｍｌ）及びピリジン（０．１６ｍｌ）を滴下した後、室温でさらに５時間撹拌した。反応液にメタノール（３ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／０～９／１）で精製することにより、標記化合物１．０８ｇ（９０％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.42 (3H, t ,J=7.5), 1.47 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 3.08 (2H, q, J=7.5), 3.22-3.31 (2H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.48 (2H, d, J = 6.5), 4.66 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J=16.0), 7.00 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.55 (4H, m), 8.16 (1H, d, J=3.0).

試験例１

抗ファクターXa活性の測定

抗ファクターXa活性の測定は、Haraらの方法［トロンボシス・アンド・ヘモスタシス，第７１巻，第３１４頁（１９９４年）[Thromb. Haemost., 71, 314 (1994)]］を

一部改変して行った。0.9 %塩化ナトリウム、0.4 mM の発色基質 S-2222（第一化学薬品）および被検化合物を含む 50 mM の Tris 塩酸緩衝液（pH 8.4）を混和し、0.25 unit/ml のヒトファクターＸａ（コスモバイオ）を添加することにより反応を開始した。コントロール群においては、被験化合物の代わりに蒸留水を緩衝液に加えた。反応溶液（総容量 0.1 ml）は、室温で５分間インキュベーションした。405 nm の吸光度を 96 ウェルマイクロプレートリーダー（モデル 550、バイオラッド）で持続的に測定し、５分間の吸光度の増加をファクターＸａ活性の指標として算出した。被験化合物の抗ファクターＸａ活性を評価するために、被験化合物がファクターＸａ活性を 50 %阻害する濃度（IC_{50}値）を求めた。

その結果、本発明の前記一般式（１）を有するベンズアミジン誘導体が、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有することがわかった。IC_{50}が 15 nM 以下の化合物を、表２に示す。尚、表中、化合物Ａは、WO 98/31661 (EP 976722)に記載の、Ｎ－［４－［１－アセトイミドイル－４－ピペリジルオキシ］フェニル］－Ｎ－［２－（３－アミジノフェノキシ）エチル］スルファモイル酢酸の２塩酸塩を示す。

【表２】

実施例化合物番号	ファクターXa 阻害活性 [IC_{50} (nM)]
実施例 4	10
実施例 10	15
実施例 12	13
実施例 27	7.9
実施例 28	6.4
実施例 36	13
実施例 38	12
実施例 42	11
実施例 45	7.9
実施例 46	11
実施例 47	6.1
実施例 48	5.8
実施例 49	6.8
実施例 50	6.3

実施例 51	6.9
実施例 52	7.8
実施例 53	6.8
実施例 54	7
実施例 56	10
実施例 60	14
実施例 65	12
実施例 66	8.3
実施例 67	15
実施例 68	15
実施例 72	9.8
実施例 77	12
実施例 78	11
実施例 79	15
実施例 80	11
実施例 83	13
実施例 86	15
実施例 87	13
実施例 89	11
化合物 A	130

試験例 2

抗トリプシン活性の測定

抗トリプシン活性の測定は、Taniuchi らの方法［トロンボシス・アンド・ヘモスタシス，第７９巻，第５４３頁（１９９８年）[Thromb. Haemost., 79, 543 (1998)]］を一部改変して行った。0.9 %塩化ナトリウムを含む 50 mM Tris 塩酸緩衝液 85 μl（pH 8.4)、5 μl の発色基質 S-2222（終濃度 0.4 mM、第一化学薬品)、および被検化合物 5 μl を混和し、5 μl のウシ・トリプシン（終濃度 0.25 μg-protein/ml、シグマ）を添加することにより反応を開始した。コントロール群においては、被検化合物の代わりに蒸留水を緩衝液に添加した。反応溶液（総容量 0.1 ml）は室温でインキュベーションした。405 nm の吸光度を 96 ウェルマイクロプレートリーダー（モデル 550、バイオラッド）にて連続測定して、5 分間の吸光度の増加をトリプシン活性の指標として算出した。被検化合物の抗トリプシン活性を評価するために、被検化合物がトリプシン活

性を50％抑制するに要する濃度（IC_{50}値）を求めた。結果を表3に示す。

【表3】

実施例化合物番号	抗トリプシン活性 [IC_{50} (nM)]
実施例27	540
実施例28	650
実施例42	7300
実施例47	790
実施例48	1200
実施例49	860
実施例50	1200
実施例53	2100
実施例54	2200
実施例60	3100
実施例65	2300
実施例66	5600
実施例72	4400
実施例77	3700
実施例78	5300
実施例87	3500
実施例89	2000

製剤例1

ハードカプセル剤

50 mgの粉末状の実施例27の化合物、128.7 mgのラクトース、70 mgのセルロース及び1.3 mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250 mgの3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

製剤例2

錠剤

50 mgの粉末状の実施例27の化合物、124 mgのラクトース、25 mgのセルロース及び1 mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1錠200 mg

の錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

製剤例３

注射剤

1.5重量%の実施例27の化合物を、10容量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

［産業上の利用可能性］

本発明の前記一般式（１）を有する化合物、その薬理上許容される塩又はそのプロドラッグは、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有し、毒性も弱いため、医薬［特に、血液凝固性疾患（例えば、脳梗塞、心筋梗塞又は末梢循環障害等の血栓性疾患）の予防薬又は治療薬（特に治療薬）］として有用である。

本発明の一般式（１）を有する化合物又はその薬理上許容される塩類を、上記疾患の治療薬又は予防薬として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

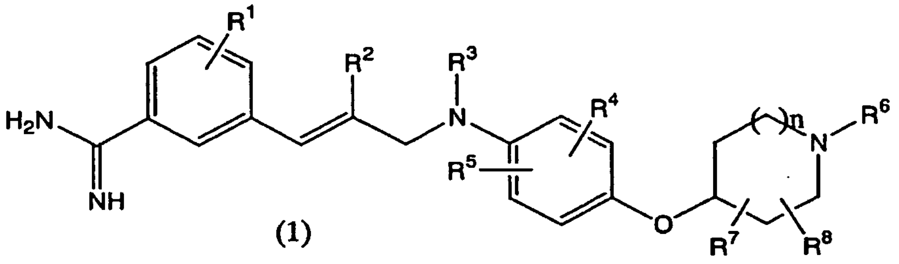
これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、α澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイ蝋のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウ

ム；ＤＬロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、乳化剤（例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、１回当り下限１mg（好適には、10 mg）、上限 1000 mg（好適には、500 mg）を、静脈内投与の場合には、１回当り下限 0.5 mg（好適には、5 mg）、上限 500 mg（好適には、250 mg）を成人に対して、１日当り１乃至６回症状に応じて投与することが望ましい。

請 求 の 範 囲

１．　一般式



(1)

［式中、

R^1は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１乃至６個のアルキル基又は水酸基を示し、

R^2は、水素原子又はハロゲン原子を示し、

R^3は、水素原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数１乃至６個の水酸基置換アルキル基、炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数２乃至７個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数３乃至８個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、

R^4及びR^5は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数１乃至６個のハロゲン置換アルキル基、炭素数１乃至６個のアルコキシ基、カルボキシル基、炭素数２乃至７個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数２乃至７個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数３乃至１３個のジアルキルカルバモイル基を示し、

R^6は、水素原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数３乃至８個の環状アルキル基、炭素数７乃至１６個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数２乃至７個の脂肪族アシル基、炭素数７乃至１１個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基、炭素数６乃至１０個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数３乃至７個の１－イミノアルキル基、炭素数２乃至７個のＮ－アルキルホルムイミドイル基又は炭素数７

乃至１１個のイミノアリールメチル基を示し、

R^7及びR^8は、水素原子又は炭素数１乃至６個のアルキル基を示し、

あるいは、R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、炭素数２乃至５個のアルキレン基を示し、

ｎは、０、１又は２を示す。］で表される化合物、その薬理上許容し得る塩及びそのプロドラッグ。

２．　R^1が、水素原子又は水酸基である、請求の範囲第１項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

３．　R^2が、水素原子である、請求の範囲第１項又は第２項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

４．　R^3が、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数２乃至７個のカルボキシアルキルスルホニル基である、請求の範囲第１項乃至第３項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

５．　R^3が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である、請求の範囲第１項乃至第３項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

６．　R^4及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数１乃至６個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基である、請求の範囲第１項乃至第５項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

７．　R^4及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である、請求の範囲第１項乃至第５項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

８．　R^6が、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数３乃至８個の環状アルキル基、炭素数７乃至１６個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数６乃至１０個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数３乃至７個の１－イミノアルキル基、炭素数７乃至１１個のイミノアリールメチル基又は炭素数２乃至７個のＮ－アルキルホルムイミドイル基である、請求の範囲第１項乃至第７に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

９．　R^6が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、２－（２－ピリジル）エチル、２－（３－ピリジル）エチル又は２－（４－ピリジル）エチル基、フェニル基、４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル、２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル、４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル、５，６－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジン－３－イル又は４－ピリジル基、ホルムイミドイル基、１－イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又はＮ－エチルホルムイミドイル基である、請求の範囲第１項乃至第７項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

１０．R^7及びR^8が、水素原子又は炭素数１乃至６個のアルキル基である、請求の範囲第１項乃至第９項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

１１．R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、炭素数２乃至５個のアルキレン基である、請求の範囲第１項乃至第９項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

１２．R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基である、請求の範囲第１項乃至第９項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

１３．　ｎが、１である、請求の範囲第１項乃至第１２項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

１４．　下記群から選択される、請求の範囲第１項に記載の化合物、その薬理上許容し得る塩及びそのプロドラッグ；

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（１－イミノプロピル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモ

イル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（１－イミノプロピル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カル

バモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩及び

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（Ｎ－エチルホルムイミドイル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩。

１５．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の治療又は予防有効量を含有する、医薬組成物。

１６．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩を含有する、血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬組成物。

１７．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩を含有する、脳梗塞の予防又は治療のための医薬組成物。

１８．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩を含有する、心筋梗塞の予防又は治療のための医薬組成物。

１９．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩を含有する、末梢循環障害の予防又は治療のための医薬組成物。

２０．　血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。

２１．　脳梗塞の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。

２２．　心筋梗塞の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。

２３．　末梢循環障害の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。

２４．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、血液凝固性疾患の予防方法又は治療方法。

２５．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、脳梗塞の予防方法又は治療方法。

２６．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、心筋梗塞の予防方法又は治療方法。

２７． 請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、末梢循環障害の予防方法又は治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/03355

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 24 to 27 relate to a method for treatment of a human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/03355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl^7 C07D211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P7/02, 9/00,43/00, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl^7 C07D211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P7/02, 9/00,43/00, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CAOLD(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 01/09093 A1 (Berlex Laboratories, Inc.), 08 February, 2001 (08.02.01), Full text & US 6350761 B1 & BR 2000013292 A & EP 1200405 A1 & NO 2002000457 A	1-3,6-10,13, 15-23 4,5,11,12,14
P,X P,A	WO 01/30756 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 03 May, 2001 (03.05.01), Full text & JP 2001-192366 A	1-10,13-23 11,12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 21 June, 2002 (21.06.02)	Date of mailing of the international search report 02 July, 2002 (02.07.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

国際調査報告　　国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０２／０３３５５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ^7　Ｃ０７Ｄ２１１／４６，２１１／７２，４０１／０４，４０１／０６，４１３／０４，４１７／０４，４５１／０６，４７１／０４，Ａ６１Ｋ３１／４３５，３１／４４５，３１／４５４，３１／４５４５，３１／４６，Ａ６１Ｐ７／０２，９／００，４３／００，９／１０

Ｂ．　調査を行った分野
調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ^7　Ｃ０７Ｄ２１１／４６，２１１／７２，４０１／０４，４０１／０６，４１３／０４，４１７／０４，４５１／０６，４７１／０４，Ａ６１Ｋ３１／４３５，３１／４４５，３１／４５４，３１／４５４５，３１／４６，Ａ６１Ｐ７／０２，９／００，４３／００，９／１０

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ），ＣＡＰＬＵＳ（ＳＴＮ），ＣＡＯＬＤ（ＳＴＮ）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Ｘ Ａ	WO 01/09093 A1 (BERLEX LABORATORIES, INC.) 2001.02.08 全文参照 & US 6350761 B1 & BR 2000013292 A & EP 1200405 A1 & NO 2002000457 A	1-3, 6-10, 13, 15-23 4, 5, 11, 12, 14
ＰＸ ＰＡ	WO 01/30756 A1 (三共株式会社) 2001.05.03 全文参照 & JP 2001-192366 A	1-10, 13-23 11, 12

□ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日　２１．０６．０２
国際調査報告の発送日　02.07.02

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　９２８２
中木　亜希
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）

第Ｉ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲　２４－２７　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

　請求の範囲２４－２７は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. □ 請求の範囲　＿＿＿＿　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. □ 請求の範囲　＿＿＿＿　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第II欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. □ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. □ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. □ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. □ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

□ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

□ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。